Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik in Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Einfluß eines "Betablockers" auf Glucosetoleranz, Insulinsekretion und Fettsäuren beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

DAGMAR MOTZKAU
aus Berlin

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik in Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Einfluß eines "Betablockers" auf Glucosetoleranz, Insulinsekretion und Fettsäuren beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

DAGMAR MOTZKAU
aus Berlin

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität am 31.3.1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Humanmedizin

Dekan:	Prof. Dr. med. Fr. Neurath
Referent:	Doz. Dr. med. L. Hausmann
Correferent:	Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Inhalt

I. Einleitung	Seite
1. Entwicklung der betablockierenden Substanzen	1
2. Anwendung von Betablockern bei Diabetes mellitus	1
3. Fragestellung	4
II. Methoden	
1. Patientengut	5
2. Charakterisierung des angewandten "Betablockers"	5
3. Versuchsbedingungen	7
4. Bestimmungsmethoden	8
4.1 Glucosebestimmung	8
4.2 Insulinbestimmung	9
4.3 Bestimmung der freien Fettsäuren	10
5. Statistische Berechnungen	12
III. Ergebnisse	
1. Glucosewerte nach oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	14
2. Insulinwerte nach oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	20
3. Werte der freien Fettsäuren nach oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	26
4. Zeitpunkte des Glucosemaximums bei den jeweiligen Versuchsanordnungen	35
5. Zeitpunkte des Insulinmaximums bei den jeweiligen Versuchsanordnungen	35

Seite

IV. Diskussion

1. Charakterisierung der ß-Sympathikolytika 39
1.1 Wirkungsqualitäten 39
1.2 Therapeutische Anwendung 40
1.3 Kontraindikationen 41
2. Einfluß von Betablockern auf den Blutzucker 41
3. Insulinsekretion nach Anwendung von Betablockern 45
4. Freie Fettsäurenspiegel nach Anwendung von Betablockern 47
5. Regulation des Blutzuckers, des Seruminsulins und der freien Fettsäuren durch α- und ß-Rezeptoren 48
6. Behandlung von Diabetikern mit ß-sympathikolytischen Substanzen 52

V. Zusammenfassung 54

VI. Literaturverzeichnis 56

Verzeichnis der Abbildungen

		Seite
Abb. 1	Chemische Struktur des Isoprenalins, Propranolols und Bupranolols	7
Abb. 2	Glucosespiegel (Mittelwerte und Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	14
Abb. 3	Insulinspiegel (Mittelwerte und Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	20
Abb. 4	Mittelwerte und Standardabweichung der freien Fettsäuren (absolute Werte) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	27
Abb. 5	Mittelwerte und Standardabweichung der freien Fettsäuren (relative Werte) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	28
Abb. 6	Mittelwert und Standardabweichung der Gesamtfläche unter der Kurve von Glucose, Insulin und den freien Fettsäuren unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol.	33
Abb. 7	Zeitpunkte, bei denen die Patienten unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol, das Glucose- bzw. Insulinmaximum erreichen.	36
Abb. 8	Einfluß der adrenergen α- und ß-Rezeptoren und einiger auf sie wirkender Pharmaka auf den Blutzuckerspiegel.	49

Verzeichnis der Tabellen

		Seite
Tab. 1	Versuchspersonen	6
Tab. 2	Glucoseeinzelwerte nach oraler Glucose Belastung (Kontrollversuch)	16
Tab. 3	Glucoseeinzelwerte nach einmaliger Gabe von 1 mg Bupranolol intravenös und oraler Glucose Belastung	17
Tab. 4	Glucoseeinzelwerte nach einmaliger Gabe von 100 mg Bupranolol oral und oraler Glucose Belastung	18
Tab. 5	Glucosespiegel (Mittelwert und Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	19
Tab. 6	Insulineinzelwerte nach oraler Glucosebelastung (Kontrollversuch)	22
Tab. 7	Insulineinzelwerte nach einmaliger Gabe von 1 mg Bupranolol intravenös und oraler Glucosebelastung	23
Tab. 8	Insulineinzelwerte nach einmaliger Gabe von 100 mg Bupranolol oral und oraler Glucosebelastung	24
Tab. 9	Insulinspiegel (Mittelwert und Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	25
Tab. 10	Einzelwerte der freien Fettsäuren unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	29
Tab. 11	Mittelwert und Standardabweichung der freien Fettsäuren unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	30
Tab. 12	Relative Werte des Mittelwertes und der Standardabweichung der freien Fettsäuren (0-Wert = 100%) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol	31

Seite

Tab. 13 Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtfläche unter der Kurve von Glucose, Insulin und den freien Fettsäuren unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol 34

Tab. 14 Zeitpunkte zu denen die Patienten in % unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol die höchsten Glucose- bzw. Insulinwerte erreichen 37

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0093

I. Einleitung

1. Entwicklung der "Betablocker"

Nach einer von Ahlquist schon 1948 vorgelegten und seither weitgehend akzeptierten und nur wenig modifizierten Theorie weist das sympathische Nervensystem zweierlei Rezeptortypen auf: die α- und ß-Rezeptoren. Verbindungen, welche die Wirkung von Sympathikomimetika an den adrenergen ß-Rezeptoren verhindern, nennt man ß-Sympathikolytika (Synonyma: Betablocker, ß-Adrenolytika). Ihre blutdrucksenkende Wirkung wurde erstmals im Jahre 1964 von Prichard (PRICHARD, 1964) aufgrund eines klinischen Versuches mit Proethanol beschrieben. Die zunächst verfügbaren Substanzen Propranolol, Practolol und Oxprenolol wurden hauptsächlich bei Angina Pectoris oder ischämischen Herzkrankheiten angewendet - nur ein sechstel der Verschreibungen in Großbritannien bezog sich 1973 auf die Hypertonie (LEWIS, 1975). Denn aufgrund der großen Bedeutung des sympathiko-adrenalen Systems für den Körperstoffwechsel befürchteten die Kliniker, daß eine Vielzahl von unerwünschten metabolischen Nebenwirkungen bei der Gabe von Betablockern auftreten könne. Dies hat sich nicht in vollem Umfang bewahrheitet, sodaß die Betablocker heute, wegen noch zu schildernder Vorzüge, einen wichtigen Platz in der Hypertoniebehandlung eingenommen haben.

2. Anwendung von ß-Blockern bei Diabetes mellitus

Den bedeutendsten Platz unter den Zivilisationskrankheiten, sowohl wegen der Häufigkeit als auch wegen der

gefährlichen Folgen nehmen der Hochdruck und der Diabetes mellitus ein. Besonders gefährlich, aber auch häufig ist das kombinierte Auftreten beider Erkrankungen; hierbei potenzieren sich die Risiken zu Komplikationen wie (HEIMSOTH, 1976):

Arteriosklerose

Infarktanfälligkeit

Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Glomerulosklerose

Nach Heimsoth (1976) leiden 50 - 69% der Diabetiker gleichzeitig an einem Hochdruck - nahezu 40 - 50% der Hochdruckpatienten weisen eine latente oder manifeste diabetische Stoffwechselstörung auf. Nachdem heute Betablocker nach Kochsalzrestriktion und Saluretika in der Hochdrucktherapie das Mittel der Wahl sind, sind auch viele Diabetiker wegen der Hochdruckdisposition von dieser Therapie betroffen. Schon 1969 ging Allison in einer Studie (ALLISON, 1969) auf diese Frage ein und berichtete von 80 000 Diabetikern von denen 152 definitiv mit dem ß-Blocker Propranolol behandelt wurden. Heute nach Etablierung der ß-Blocker wird dieser Anteil sehr viel größer sein.

Mit der häufiger werdenden Verwendung der ß-Blocker in der Hochdruck-Therapie wurden aber auch Warnungen laut, dieses Mittel bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus zu verwenden, da es bei diesen Patienten schwere hypoglycämische Zustände hervorrufen sollte - insbesondere bei Kindern und bei labilen Diabetikern (KOTLER u. Mitarb. 1966; MACKINTOSH, 1967; HESSE u. Mitarb., 1973). Andere Autoren (ROBERTSON u. Mitarb., 1973) fanden eine Hemmung der Insulinfreisetzung durch die ß-Blocker, was eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage im Sinne einer Hyperglycämie zur Folge haben würde.

Weiterhin wurde gefunden (SIREK u. Mitarb., 1975), daß Propranolol die durch Tolbutamid induzierte Insulinfreisetzung hemmte, und deswegen eine gleichzeitige Therapie mit Sulfonylharnstoffen und ß-Blockern zu vermeiden sei. Dagegen berichtete Podolsky (PODOLSKY u. Mitarb., 1973) über einen Fall von schwerem Ketoacidotischem Koma bei einer stoffwechsellabilen Diabetikerin, die wegen Hypertonus längere Zeit mit Propranolol behandelt wurde. Nach Absetzen der Therapie besserte sich ihr Zustand spontan. Er erklärte diese Zustände mit einer Blockierung der Lipolyse und/oder einer Verschlechterung der Reaktionsbereitschaft auf Insulin in der Peripherie. Beides wurde angeblich durch den ß-Blocker verursacht. Auch andere Autoren (IMURA u. Mitarb., 1971) fanden einen hemmenden Einfluß der ß-Blocker auf die periphere Lipolyse.
Insgesamt ist die zu diesem Thema vorliegende Literatur vielfältig und widersprüchlich. Die Ergebnisse der einzelnen Autoren sind schwer miteinander zu vergleichen, da teilweise nur aus klinisch stationären Erfahrungen berichtet wurde, teilweise wurden klinische Untersuchungsreihen durchgeführt und ausgewertet.

Da sich eine ß-Blocker Medikation auf den Nüchternblutzucker, basalen Insulinspiegel und freie Fettsäurenspiegel nicht auswirkt (DAY, 1975), muß man einen Provokationstest anwenden, um das Zusammenspiel der einzelnen Stoffwechselparameter deutlich zu machen. Auch hier werden bei den einzelnen Autoren unterschiedliche Tests verwendet. Häufig wird eine intravenöse Glucosebelastung nach Gabe eines ß-Blockers durchgeführt, und Parameter, wie Blutzucker, Insulinspiegel, freie Fettsäuren, Glucagonspiegel und STH-Spiegel analysiert. Andere Autoren arbeiten mit der oralen Glucosebelastung, mit dem Rastinontest oder einer Insulinbelastung. Auch die Anwendungsdauer

und verabreichte Menge des verwendeten ß-Blockers - meist Propranolol - ist unterschiedlich.

Ziel dieser Arbeit ist es, unter klinischen Bedingungen der Frage nachzugehen, wie sich ein Betablocker auf Glucose-, Seruminsulin- und freie Fettsäurenspiegel auswirkt. Als Provokationstest wählten wir, wegen der Nachahmung der physiologischen Speiseaufnahme und um die Patienten möglichst gering zu belasten, den oralen Glucosetoleranztest.

3. Fragestellung

1. Wie wirkt sich Bupranolol, intravenös bzw. oral gegeben, auf den Glucosespiegel unter oraler Glucosebelastung aus?
2. Wie wirkt sich Bupranolol, intravenös bzw. oral gegeben, auf den Insulinspiegel unter oraler Glucosebelastung aus?
3. Wie wirkt sich Bupranolol, intravenös bzw. oral gegeben auf den Spiegel der freien Fettsäuren unter oraler Glucosebelastung aus?
4. Welchen Einfluß hat ein ß-Blocker auf die ß-adrenerge Regulation des Blutzuckers?
5. Welche klinischen Konsequenzen sind aus den Ergebnissen, insbesondere bei der Therapie von Diabetikern mit begleitender Koronarerkrankung und/oder Hypertonus zu ziehen?

II. Methoden

1. Patientengut

Die Versuche wurden an 18 gesunden Probanden beiderlei Geschlechts, im Alter zwischen 18 und 57 Jahren durchgeführt, die aus Gründen, die mit der vorliegenden Arbeit in keinem Zusammenhang standen, einige Tage stationär aufgenommen worden waren. Ein Diabetes war bei keiner Person vorher bekannt, obwohl sich bei einigen Probanden bei der Durchführung der oralen Glucose Toleranz Tests subklinisch diabetische Glucose Werte zeigten. Ebenso litt keiner der Probanden an Herz- oder Lungenerkrankungen. Die Versuchspersonen erhielten zur Zeit der Versuche eine kohlenhydratreiche Ernährung und nahmen keinerlei Medikamente ein. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Versuchspersonen.

2. Charakterisierung des angewandten Betablockers

Als Betablocker wurde das Bupranolol (Betadrenol (R), FA. Pharma Schwarz) verwendet. Es leitet sich wie das bekanntere Propranolol vom Isoprenalin ab (siehe Abb. 1). Entscheidend für die sympathikolytische Aktivität ist der Verlust der beiden phenolischen Hydroxylgruppen. Außerdem muß die Hydroxylgruppe am asymmetrischen C-Atom in der D-Form vorliegen. Chemisch gesehen handelt es sich beim Propranolol wie beim Bupranolol um N-alkylierte Phenoxypropanolamine.

Bupranolol ist wie das bekanntere Propranolol (Dociton (R)) ein β_1- und β_2-Rezeptoren wirksames Sympathikolytikum mit geringer sympathikomimetischer Eigenwirkung, aber deutlicher membranstabilisierender Nebenwirkung (FORTH, 1973).

Tab. 1
Versuchspersonen:

Nr.	Name	Alter	Gr.(cm)	Gew.(kg)	Geschl.	Chol. mg/%	Trigl. mg/%	klin. Diagnose
1	H.W.	38	174	86	m	180	206	alk. Fettleber
2	L.R.	57	167	69	m	210	107	alk. Fettleber
3	H.S.	35	176	80	m	155	85	Ulcus duodeni
4	H.S.	43	174	105	m	230	99	aliment. Fettleber
5	D.M.	27	165	62	w	160	80	unkl. Durchfälle
6	G.G.	26	184	93	m	180	120	Colonpolyp
7	E.M.	52	164	55	m	230	88	Zust. n. Bronchitis
8	E.R.	55	163	50	w	240	90	Depression
9	R.H.	18	170	64	w	195	75	funkt. Hyperbilirub.
10	J.S.	45	167	60	m	265	135	alk. Fettleber
11	H.S.	40	176	75	m	205	120	Thrombopenie
12	K.T.	36	171	73	m	250	385	Hyperuricämie
13	A.S.	21	168	61	m	185	85	unkl. Pruritus
14	W.T.	34	178	76	m	155	75	traumat. Pleuraerg.
15	E.A.	46	174	93	m	235	725	Leberparenchymschad.
16	B.B.	22	172	65	w	155	80	unkl. Mikrohämaturie
17	K.S.	33	172	81	m	195	145	Fettleber
18	P.K.	34	176	81	m	235	145	unkl. Ödeme

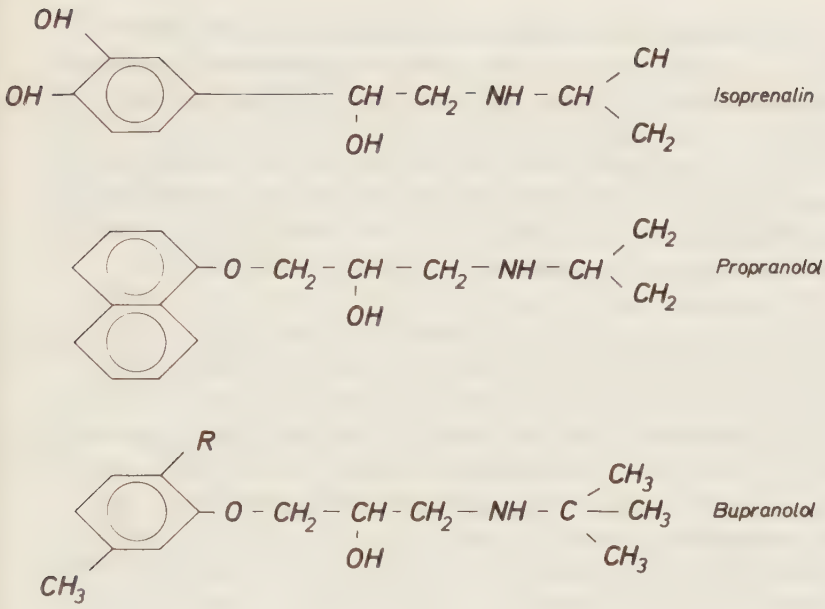

Abb. 1 Chemische Struktur des Isoprenalins, Propranolols und Bupranolols

3. Versuchsbedingungen

Bei jedem der 18 Probanden wurde dreimal, jeweils mit einem Tag Pause ein oraler Glucose Toleranz Test durchgeführt. Die Versuchsperson erhielt dazu jeweils am Abend vorher die letzte Mahlzeit. Am nächsten Morgen wurde zwischen 8^{oo} und 8^{3o} Uhr die erste Nüchternblutprobe entnommen. Dann bekam die Person als Glucoseäquivalent 400 ml Dextro OGT (R) (Fa. Boeringer, Mannheim) zu trinken und die nächsten venösen Blutproben wurden nach 30', 60', 90', 120' und 180 Minuten durch Punktion einer Armvene abgenommen.

In randomisierter Reihenfolge wurde bei jedem Patienten der orale Glucose Toleranz Test durchgeführt, einmal ohne Medikament zur Kontrolle, einmal mit einer einmaligen Dosis von 1 mg Bupranolol (Betadrenol (R), Fa. Pharma Schwarz) intravenös nach Abnahme des Nüchternwertes, und einmal mit oraler Gabe von 100 mg Bupranolol, ebenfalls nach Abnahme des Nüchternwertes. Die Versuche wurden unter Ruhebedingungen durchgeführt.

Die entnommenen Blutproben wurden zunächst ca. 15 min. bei Raumtemperatur stehengelassen, dann wurde das Serum bei 2500 U/min abzentrifugiert. Für die Bestimmung des Insulins und der freien Fettsäuren wurden je 1,5 ml Serum in ein "Eppendorf-Hütchen" gefüllt und bei - 18°C tiefgefroren; für die Glucose Bestimmung wurden 100 µl Serum in 1 ml Uranylacetat (URAC (R)) zur Enteiweißung pipettiert und gut durchmischt.

Die Glucosebestimmung wurde sofort anschließend durchgeführt.

4. Bestimmungsmethoden

4.1 Glucosebestimmung

Die Glucosekonzentration der Serumproben wurde mit der GOD-Perid-Methode (Fa. Boeringer, Mannheim), einer enzymatischen Bestimmungsmethode, durchgeführt. Das Prinzip dieser Methode beruht darauf, daß das spezifische Enzym Glucose-Oxydase (GOD) die Glucose zur Gluconolacton oxidiert, das in wässriger Lösung in Gluconsäure übergeht:

$$\text{Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{GOD}} \text{Gluconsäure} + H_2O_2$$

Das hierbei entstehende Wasserstoffperoxid (H_2O_2) oxidiert in Gegenwart von Peroxidase (POD) 2,2-Azino-di-

(3-ätyl-benzthiazolinsulfonsäure-(6) diamoniumsalz (ABTS) zu einer blaugrün gefärbten Verbindung:

$$H_2O_2 + ABTS \xrightarrow{POD} Farbstoff + H_2O$$

Wobei die Intensität des Farbstoffes proportional der Glucosekonzentration ist und photometrisch in diesem Falle im Technicon Autoanalyzer, bei einer Wellenlänge von 625 µm gemessen wurde.

4.2 Radioimmunologische Bestimmung des Seruminsulins (IMI)

4.2.1 Prinzip der Bestimmung

Die Insulinaktivität der Serumproben wurde nach der sogenannten Doppelantikörper-Radio-Immunoassay-Technik nach Hales und Randle, wie auch von Midgley beschrieben, bestimmt (HALES u. RANDLE 1963, MIDGLEY u. Mitarb. 1969).

Das Verfahren basiert auf der kompetetiven Bindung von Insulin und jodiertem (J^{125}) Insulin an einen Anti-Insulinantikörper. Hierbei liegt das radioaktiv markierte Insulin und der Insulinantikörper in einer genau definierten Menge vor, und es handelt sich um eine noch dissoziierbare Verbindung. Gibt man insulinhaltiges Serum (Probe) zu diesem Komplex, so wird eine dem Insulingehalt der Probe entsprechende Menge radioaktiv markiertem Insulins aus der Antikörperverbindung verdrängt. Die Menge dieses verdrängten, radioaktiv markierten Insulins ist proportional dem Insulingehalt der Serumproben. Gemessen wird die Radioaktivität des freigesetzten markierten Insulins. Um nun freies Insulin von dem Insulinantikörperkomplex zu trennen, wird ein präzipitierender Antikörper gegen Serumglobulin (IBR, Insulinbindungsreagenz) hinzugegeben. Das Präzipitat wird durch Filtrieren von dem freigebliebenen Insulin getrennt, dessen Radioaktivität dann gemessen wird.

4.2.2 Durchführung der Insulinbestimmung

Der Seruminsulingehalt der Proben wurde mit einem Insulin (J^{125}) Radioimmunoassay Kit (Fa. Amersham-Buchler) bestimmt, das nach dem oben beschriebenen Prinzip arbeitet.

Bei der Bestimmung werden 100 µl eines bereits vorpräzipitierten Insulinantikörpers vom Schwein mit 100 µl Serum und 25 µµg Jod-125-Rinderinsulin (Insulin-Immuno-Kit, Fa. Amersham) sechs Stunden lang inkubiert. Das präzipitierte, an Antikörper gebundene Jod-125-Insulin wird vom freien Jod-125-Insulin durch Filtration mit einem Zellulose-Acetat-Filter im Beisein eines Humanalbumin-Puffers abgetrennt. Die Radioaktivität des Präzipitates wird mit dem Flüssigkeitsszintillationszähler (Tricarb 3375, Fa. Packard) gemessen. Aus den Standardwerten wird eine Standardkurve des jeweiligen Ansatzes angefertigt, aus der dann die Werte der Proben abgelesen werden können.

4.3 Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum

4.3.1 Prinzip der Bestimmung

Die freien Fettsäuren wurden von 10 Patienten bei allen Werten mit Ausnahme des 90-min. Wertes, nach der Methode von Dole, modifiziert nach Keul, (DOLE, 1956; KEUL u. Mitarb., 1968) bestimmt.

Hierbei wird nach Eiweißfällung in einem Isopropanol-Heptan-Schwefelsäuregemisch die Fettsäurenextraktion mit Heptan durchgeführt. Anschließend erfolgt eine automatische photometrische Titration mit Tetrabutylammoniumhydroxyd als Titrant und 2-Hydroxybenzene-Azo-2-naphtol als Indikator. Um Störungen von CO_2 zu verhindern, wird die Probe mit N_2 begast und überschichtet.

4.3.2. Reagentien

Extraktionsgemisch : 400 ml Isopropanol
100 ml n-Heptan
10 ml 1 n H_2SO_4

Waschlösung : 0,01 n H_2SO_4

Standards:

Stammlösung: 0,6154 g Palmitinsäure in 100 ml Heptan

Standard A: 5 ml Stammlösung ad 100 ml Heptan

Standard B: 25 ml Standard A ad 100 ml Heptan

Titrant : 10 ml 0,1 n TBAH in Isopropanol/Methanol
ad 250 ml Aqua bidest.

Indikator : 2-Hydroxybenzene-Azo-2-naphtol

4.3.3. Durchführung der Bestimmung

a) Eiweißfällung: Zu Serum und Standards wird je 5 ml Extraktionsgemisch gegeben, 20 min. schütteln, 10 min. stehen lassen

b) Extraktion mit Heptan: Zu den Proben wird je 3 ml Heptan und Aqua bidest. gegeben, nach 10 min. Schütteln und 10 min. Stehenlassen haben sich die Phasen getrennt, die freien Fettsäuren befinden sich in der oberen, der Heptanphase.

c) Waschen mit 0,01 n H_2SO_4: 3 ml der Heptanphase werden abgehoben, dazu werden je 3 ml 0,01 n H_2SO_4 pipettiert; dann wird 10 min. lang bei 2000 U/min zentrifugiert.

d) Titration: 2 ml der Heptanphase werden abgehoben und mit 15 ml Isopropanol und 100 µl Indikator versetzt. Der Verbrauch an Titrant wird im automatischen Titrationsphotometer der Fa. Radiometer gemessen. Berechnet wird nach der Formel:

$$x = \frac{C \cdot 0,9 + A \cdot 0,3 - B \cdot 1,2}{A - B}$$

wobei: x = Plasmagehalt der Probe in mVal/l
C = Titrationsumschlagpunkt der Probe
A = Titrationsumschlagpunkt von Standard A
B = Titrationsumschlagpunkt von Standard B
bedeutet.

e) Kritik: Durch die automatische photometrische Titration entfallen die subjektiven Fehlermöglichkeiten bei der Beurteilung des Farbumschlages.

Nachteilig ist neben der Aufwendigkeit der Methode, daß die Titration unter Ausschluß von Luft durchgeführt werden muß, da das Luft-CO_2 die Bestimmung stört.

5. Statistische Berechnungen

Zu jedem Abnahmezeitpunkt, also nach 0', 30', 60', 90', 120' und 180 min., wurden die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichung der Mittelwerte von Glucose, Seruminsulin und den freien Fettsäuren ermittelt.

$\bar{x}$ ~ Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} xi}{n}$$

se ~ Standardabweichung

$$se = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (xi-\bar{x})^2}{n-1}}$$

sm ~ Streuung des Mittelwertes

$$sm = \frac{se}{\sqrt{n}}$$

n = Anzahl der Werte

x = Nennwert

Außerdem wurden die Flächen unter den Kurven ermittelt. Zum Vergleich der einzelnen Werte wurde der T-Test nach Student für abhängige Stichproben angewendet (RICHTE'-RICH, 1958).

$$t = \frac{se}{sm}$$

Eine Signifikanz liegt dann vor, wenn $\alpha = < 5\%$.
Alle Ergebnisse wurden in Kurven graphisch dargestellt. Für die freien Fettsäuren wurden zusätzlich die 0-Werte an den drei verschiedenen Versuchstagen gleich 100 % gesetzt und alle anderen Werte in Form von relativen Werten ausgerechnet und graphisch dargestellt.

Außerdem wurde berechnet, wieviele Patienten (in %) zu welchem Abnahmezeitpunkt bei der jeweiligen Versuchsanordnung den höchsten Glucose- bzw. Insulinwert erreichten.

III. Ergebnisse

1. Glucosewerte nach oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol

Die Glucoseausgangswerte, also Nüchternblutzuckerwerte, sind an allen drei Versuchstagen und bei allen 18 Patienten gleich und liegen zwischen 76 - und 81 mg% (siehe Tab. 2-4). Die Standardabweichung (siehe Tab. 5) ist hier mit 3,2 relativ gering. Beim 30 min. Wert steigt der Glucosewert am Kontrolltag auf 149 mg% im Mittelwert an (siehe Tab. 5), während er nach intravenöser Gabe von Bupranolol nur auf 144 mg% (Mittelwert) ansteigt und nach oraler Gabe von Bupranolol mit 139 mg% noch etwas niedriger liegt. Es handelt sich jedoch hier nur um Nuancen; es besteht keinerlei statistische Signifikanz. Im weiteren Verlauf liegen die

III. Ergebnisse

1. Glucosewerte nach oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol

Die Glucoseausgangswerte, also Nüchternblutzuckerwerte, sind an allen drei Versuchstagen und bei allen 18 Patienten gleich und liegen zwischen 76- und 81 mg% (siehe Tab. 2-4). Die Standardabweichung (siehe Tab. 5) ist hier mit 3,2 relativ gering. Beim 30 min. Wert steigt der Glucosewert am Kontrolltag auf 149 mg% im Mittelwert an (siehe Tab. 5), während er nach intravenöser Gabe von Bupranolol nur auf 144 mg% (Mittelwert) ansteigt und nach oraler Gabe von Bupranolol mit 139 mg% noch etwas niedriger liegt. Es handelt sich jedoch hier nur um Nuancen; es besteht keinerlei statistische Signifikanz. Im weiteren Verlauf liegen die Glucosekurven (siehe Abb. 2) aller drei Versuchstage dicht beieinander. Im 90- und 120 min. Wert liegt die Kontrollkurve etwas niedriger, als die Kurve nach intravenöser oder oraler Gabe von Bupranolol. Nach drei Stunden erhält man an allen drei Versuchstagen nahezu identische Werte mit 77 mg%, 78 mg% und 74 mg% im Mittelwert.

Die Standardabweichung ist beim 30-, 60-, und 90 min.-Wert an allen drei Versuchstagen besonders groß. Der höchste Wert beträgt hier 16,0, der niedrigste 10,4. Dies ist dadurch bedingt, daß sich im Verlauf der Versuchsreihe die Patienten Nr. 1, 4, 11, 15 und 18 als offensichtlich latent diabetische Probanden herausstellten (siehe Tab. 2-4). Bei ihnen liegt der 30- und 60 min-Wert bei 200 mg% -- bei Patient Nr. 4 liegt sogar der 90 min.-Wert an allen drei Versuchstagen noch zwischen 195 und 264 mg%. Bei allen diesen Patienten fällt die Blutzuckerkurve erst verspätet ab und erreicht nach 180 min. reaktiv hypoglykämische Werte.

Wie auch in den Tabellen Nr. 2 - 5 und in Abb. Nr. 2 dargestellt, ergibt sich ein gleichartiger Kurvenverlauf

für die Glucosewerte bei alleiniger oraler Glucosebelastung, bei Glucosebelastung mit Gabe eines Betablockers intravenös oder Gabe eines Betablockers oral. Wie aus Tabelle Nr. 13 und Abbildung Nr. 6 ersichtlich sind dementsprechend die Gesamtflächen unter den Kurven mit 25065 $\frac{mg \cdot min}{ml}$ am Kontrolltag, 25975 $\frac{mg \cdot min}{ml}$ bei intravenöser Gabe von Bupranolol und 25907 $\frac{mg \cdot min}{ml}$ bei oraler Gabe von Bupranolol de fakto gleich.

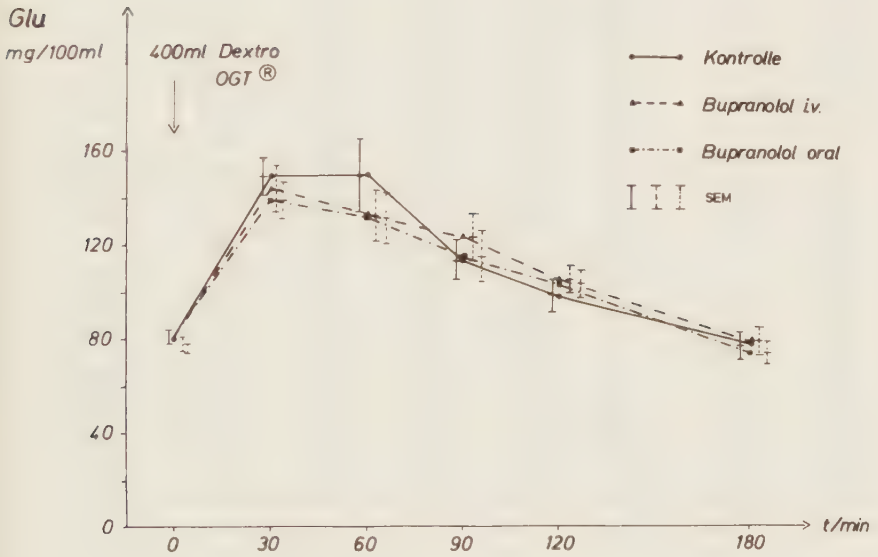

Abb. 2 Glucosespiegel (Mittelwerte und Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol

Tab. 2
Glucoseeinzelwerte nach oraler Glucose Belastung (Kontrollversuch) (mg%):

Pat.	t/min 0	30	60	90	120	180
1	100	195	165	135	90	105
2	84	153	204	168	126	69
3	105	150	110	75	60	50
4	100	220	255	195	170	60
5	65	115	82	66	84	75
6	68	158	130	100	85	62
7	70	115	105	85	70	90
8	63	95	112	95	68	100
9	78	117	85	110	82	50
10	100	162	175	165	168	144
11	75	188	200	150	110	40
12	85	175	159	87	96	87
13	70	85	78	78	75	81
14	67	153	125	120	96	105
15	96	200	330	150	135	38
16	75	156	120	100	87	100
17	78	138	100	60	80	40
18	80	210	200	175	135	50

Tab. 3
Glucoseeinzelwerte nach einmaliger Gabe von 1 mg Bupranolol intravenös und oraler Glucose Belastung (mg%):

Pat.	t/min	0	30	60	90	120	180
1		90	210	105	150	140	115
2		90	130	110	110	90	40
3		80	150	150	120	110	75
4		75	180	240	225	150	75
5		66	102	66	66	70	60
6		70	144	110	90	50	55
7		68	95	90	100	85	70
8		70	112	180	173	116	125
9		80	90	75	95	90	85
10		65	130	150	108	130	95
11		95	200	185	140	153	65
12		100	140	177	160	115	135
13		65	82	80	90	100	95
14		60	96	80	80	100	58
15		100	216	165	144	95	57
16		75	156	120	100	87	100
17		80	155	93	90	75	60
18		80	210	200	175	135	50

Tab. 4
Glucoseeinzelwerte nach einmaliger Gabe von 100 mg Bupranolol oral und oraler Glucose Belastung (mg%):

Pat.	t/min	0	30	60	90	120	180
1		90	120	150	140	135	125
2		75	150	135	105	120	45
3		75	150	90	85	85	50
4		80	158	240	264	156	65
5		68	90	72	58	50	45
6		78	150	75	95	60	72
7		48	114	100	75	85	75
8		66	105	120	81	115	100
9		84	110	100	93	87	80
10		75	130	102	100	110	78
11		85	210	210	150	120	45
12		85	185	150	100	80	102
13		70	105	80	93	101	88
14		60	120	150	105	90	84
15		87	200	180	140	130	50
16		75	135	153	115	110	90
17		80	105	100	87	87	84
18		87	180	174	168	140	60

Tab. 5
Glucosespiegel (Mittelwert und Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung, mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol (mg%) (n = 18):

	t/min	$\bar{x}$	sem
	0	81,0	3,227
O G T	30	149,1	8,763
(Kontrolle)	60	149,9	16,093
	90	113,4	9,316
	120	98,1	7,691
	180	77,2	6,912
	0	78,2	2,921
O G T +	30	144,3	10,430
1 mg	60	132,0	11,895
Bupranolol	90	123,1	10,802
intravenös	120	105,0	6,715
	180	78,6	6,373
	0	76,0	2,520
O G T +	30	139,8	8,367
100 mg	60	132,2	11,241
Bupranolol	90	114,1	11,022
oral	120	103,3	6,584
	180	74,3	5,338

2. Insulinwerte nach oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol

Den Tabellen 6-8 sind die Insulineinzelwerte zu entnehmen, Tabelle Nr. 9 und Abbildung Nr. 3 zeigen die

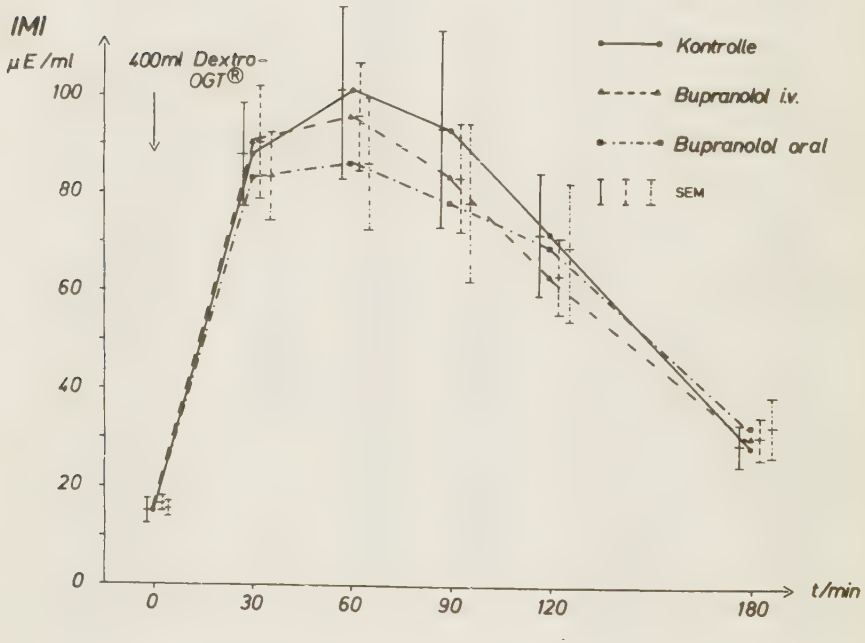

Abb. 3 Insulinspiegel (Mittelwert und Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol

Mittelwerte und Standardabweichungen an den drei Versuchstagen. Die Ausgangslage zum Zeitpunkt 0 ist wiederum an allen drei Tagen gleich und liegt zwischen 15,2 und 15,9 µE/ml. Bekanntlich erreicht der Seruminsulinspiegel bei der oralen Glucosebelastung ca. nach 60 min. sein Maximum -- übereinstimmend damit erhielten wir am Kontrolltag nach 30 min. einen Wert von 87,7 µE/ml und nach 60 min. den relativ hohen Wert von 101,0 µE/ml. Mit 90 µE/ml und 95 µE/ml liegen die Werte nach intravenöser Gabe von Bupranolol sichtbar niedriger -- nach oraler Gabe von Bupranolol ergaben sich die noch leicht darunter liegenden Werte von 83 µE/ml und 85 µE/ml. Es besteht jedoch in beiden Fällen keine statistische Signifikanz - der α-Wert liegt hier zwischen 11 und 12. Nach 180 min. liegen die Insulinwerte zwischen 28 µE/ml und 32 µE/ml - hier sind keine Unterschiede im Kurvenverlauf mehr festzustellen. Bei den meisten Patienten ist zu diesem Zeitpunkt das Nüchternniveau des Seruminsulinspiegels noch nicht wieder erreicht.

Die Standardabweichung ist auch beim Seruminsulinspiegel beim 0- und 180-min.Wert sehr niedrig und liegt zwischen 1,542 und 6,315. Die Tatsache, daß die Standardabweichung bei den 30-, 60- und 90 min. Werten sehr hoch liegt (sem = 17,80), ist wiederum auf den hohen Anteil an latenten Diabetikern am Patientenkollektiv zurückzuführen. Dies fällt besonders bei Patient Nr. 15 auf, der nach 90 min. einen Insulinwert von 342 µE/ml aufweist, nach 120 min. liegt der Wert bei 273 µE/ml.

Übereinstimmend mit den Kurvenverläufen ist die Gesamtfläche unter der Kurve bei der oralen Glucosebelastung ohne die Gabe eines Medikamentes mit 9975,4 $\frac{\mu E \cdot min}{ml}$ am größten (siehe Tab. 13, Abb. 6). Bei oraler Glucosebelastung und intravenöser Gabe von Bupranolol beträgt sie 7771,5 $\frac{\mu E \cdot min}{ml}$, bei oraler Glucosebelastung und oraler Gabe von Bupranolol beträgt sie 7735,5 $\frac{\mu E \cdot min}{ml}$.

Tab. 6
Insulineinzelwerte nach oraler Glucose Belastung (Kontrollversuch) (µE/ml):

Pat.	t/min.	0	30	60	90	120	180
1		16	104	193	182	144	64
2		7	141	94	52	29	9
3		<10	85	183	262	150	23
4		27	51	125	160	91	42
5		17	52	54	21	26	21
6		15	139	95	78	45	22
7		<10	52	78	64	54	37
8		<10	57	92	73	54	62
9		11	146	50	65	53	23
10		13	53	111	81	83	--
11		38	69	61	54	49	14
12		13	102	84	79	41	35
13		9	32	34	34	24	25
14		<10	32	32	23	24	<10
15		47	211	343	342	273	35
16		8	50	45	34	40	23
17		<10	139	92	29	46	<10
18		<10	61	48	83	70	25

Tab. 7
Insulineinzelwerte nach einmaliger Gabe von 1 mg Bupranolol intravenös und oraler Glucosebelastung (µE/ml):

Pat.	t/min	0	30	60	90	120	180
1		21	158	185	114	107	52
2		<10	80	65	48	33	<10
3		<10	174	161	183	--	--
4		27	91	97	180	118	42
5		<10	32	22	18	23	11
6		<10	196	163	84	69	36
7		<10	64	58	41	34	32
8		11	44	104	103	83	67
9		14	71	107	67	66	<10
10		16	70	101	78	80	49
11		17	55	56	44	37	15
12		16	49	90	81	48	42
13		20	47	53	42	43	43
14		16	42	46	58	38	23
15		28	164	164	149	135	33
16		15	73	74	47	39	28
17		23	108	61	61	29	17
18		17	102	96	78	72	<10

Tab. 8
Insulineinzelwerte nach einmaliger Gabe von 100 mg Bupranolol oral und oraler Glucosebelastung (µE/ml):

Pat.	t/min	0	30	60	90	120	180
1		14	119	130	144	165	144
2		<10	101	106	62	52	<10
3		16	98	68	71	115	<10
4		24	87	164	234	183	68
5		9	48	29	28	22	14
6		15	121	73	40	22	14
7		13	55	56	33	37	21
8		<10	71	71	58	39	52
9		11	62	55	39	29	9
10		13	69	74	55	67	40
11		<10	28	47	53	32	15
12		14	53	92	57	35	25
13		15	110	61	73	68	51
14		16	45	53	52	50	25
15		28	188	277	266	185	41
16		8	50	44	34	39	23
17		20	120	57	25	17	17
18		17	52	48	35	36	23

Tab. 9
Insulinspiegel (Mittelwert und Standardabweichung) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol (n = 18) (µE/ml):

	t/min	$\bar{x}$	sem
	0	15,2	2,654
O G T	30	87,7	11,738
(Kontrolle)	60	101,0	17,804
	90	95,6	20,587
	120	72,2	14,648
	180	28,3	4,039
	0	15,9	1,524
O G T +	30	90,3	11,876
1 mg	60	95,2	10,959
Bupranolol	90	82,4	11,167
intravenös	120	62,4	8,119
	180	30,5	4,307
	0	15,2	1,286
O G T +	30	83,2	9,235
100 mg	60	85,4	13,609
Bupranolol	90	77,5	16,123
oral	120	68,6	13,119
	180	32,6	6,314

Die Gesamtflächen unter den Kurven liegen nach Gabe des Betablockers deutlich unter dem Niveau der Kontrollkurve. Statistisch signifikante Unterschiede lassen sich im Vergleich der Flächen nicht aufzeigen.

3. Werte der freien Fettsäuren nach oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol

Bei den freien Fettsäuren fanden wir nach oraler Glucosebelastung vom O-Wert ausgehend einen kontinuierlichen Abfall des Serumspiegels, wobei nach 120 min. der niedrigste Wert erreicht war. Nach 180 min. fanden wir einen leichten Anstieg - der Nüchternwert des freien Fettsäuren Spiegels wird nach oraler Glucosebelastung erst nach 4 - 5Stunden wieder erreicht.

Die größte Standardabweichung (siehe Abb. 4 u. 5 u. Tab. 10 - 12) fand sich bei den freien Fettsäuren nicht wie beim Blutzucker- und Seruminsulinspiegel nach 30- und 60 min., sondern beim Ausgangswert (sem = 0,0730), was mit der großen individuellen und tageszeitlichen Schwankungsbreite des freie Fettsäuren Spiegels zusammenhängt. So haben wir am Kontrolltag einen O-Wert von 0,446 mVal/1 im Mittel (siehe Tab. 11) - nach intravenöser bzw. oraler Gabe von Bupranolol betragen die Nüchternwerte 0,521 mVal/1 bzw. 0,516 mVal/1. Trotz der niedrigen Ausgangslage fällt der freie Fettsäuren Spiegel am Kontrolltag nach 30 min. nur auf 0,333 mVal/1 ab, während wir nach intravenöser Gabe von Bupranolol einen Wert von 0,263 mVal/1 und nach oraler Gabe von Bupranolol einen Wert von 0,328 mVal/1 fanden. Die Kurven liegen im weiteren Verlauf bei allen drei Versuchsanordnungen dicht beieinander . Obwohl die Werte nach intravenöser bzw. oraler Gabe von Bupranolol etwas niedriger liegen, als die Werte nach alleiniger oraler Glucosebelastung, sind bei diesen absoluten Werten keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

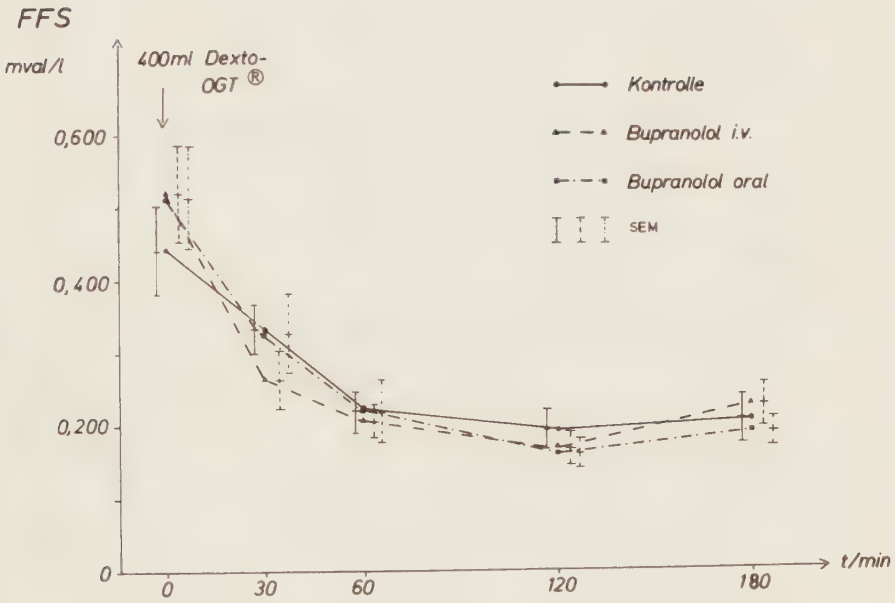

Abb. 4 Mittelwerte und Standardabweichung der freien Fettsäuren (absolute Werte) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol

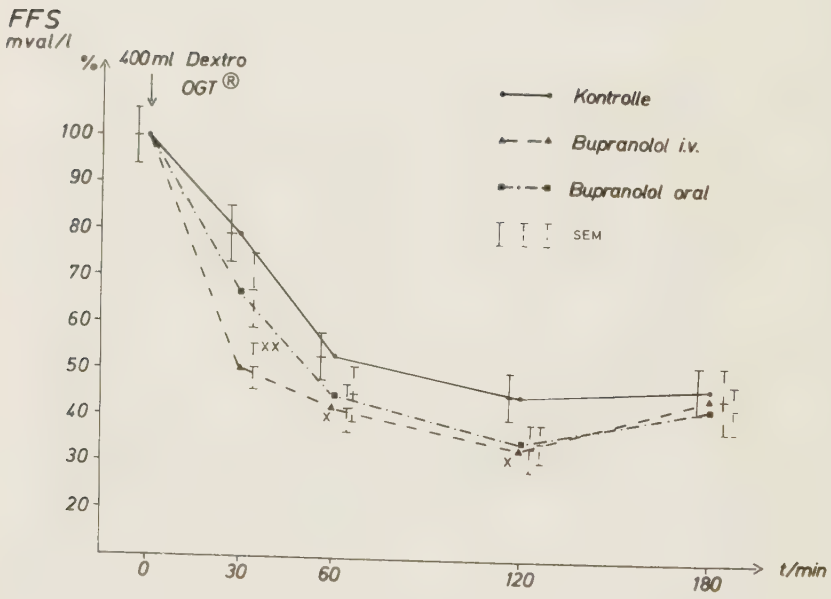

Abb. 5 Mittelwerte und Standardabweichung der freien Fettsäuren (relative Werte) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne gleichzeitige intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol

Tab. 10
Einzelwerte der freien Fettsäuren (mVal/1) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol (n = 10):

	Pat.	t/min 0	30	60	120	180
O G T (Kontr.)	2	0,590	0,363	0,281	0,245	0,318
	3	0,611	0,385	0,260	0,215	0,237
	4	0,519	0,394	0,342	0,311	0,384
	5	0,277	0,306	0,191	0,220	0,162
	6	0,520	0,420	0,290	0,260	0,300
	7	0,272	0,170	0,088	0,057	0,068
	8	0,788	0,536	0,232	0,168	0,179
	9	0,313	0,259	0,215	0.156	0.176
	13	0,221	0,260	0,192	0,124	0,115
	16	0,366	0,208	0,129	0,149	0,129
O G T + 1 mg Bupranolol i.v.	2	0,645	0,254	0,209	0,190	0,300
	3	0,690	0,190	0,169	0,169	0,237
	4	0,675	0,342	0,259	0,259	0,228
	5	0,306	0,220	0,201	0,153	0,172
	6	0,550	0,300	0,230	0,220	0,300
	7	0,252	0,047	0,068	0,004	0,044
	8	0,645	0,293	0,264	0,254	0,303
	9	0,757	0,536	0,337	0,200	0,316
	13	0,260	0,163	0,202	0,182	0,279
	16	0,435	0,287	0,129	0,110	0,080
O G T + 100 mg Bupranolol oral	2	0,718	0,300	0,245	0,227	0,300
	3	0,667	0,215	0,125	0,101	0,158
	4	0,675	0,405	0,248	0,228	0,238
	5	0,565	0,258	0,162	0,182	0,162
	6	0,540	0,460	0,240	0,220	0,260
	7	0,119	0,098	0,088	0,078	0,068
	8	0,322	0,401	0,225	0,176	0,215
	9	0,826	0,715	0,542	0,200	0,158
	13	0,434	0,318	0,269	0,134	0,211
	16	0,258	0,110	0,070	0,070	0,159

Tab. 11
Mittelwert und Standardabweichung der freien Fettsäuren (mVal/l) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol (n = 10):

	t/min	$\bar{x}$	sem
	0	0,446	0,0579
O G T	30	0,333	0,0342
(Kontrolle)	60	0,222	0,0241
	120	0,190	0,0234
	180	0,206	0,0317
	0	0,521	0,0608
O G T +	30	0,263	0,0404
1 mg	60	0,206	0,0236
Bupranolol	120	0,174	0,0236
intravenös	180	0,226	0,0305
	0	0,516	0,0730
O G T +	30	0,328	0,0574
100 mg	60	0,221	0,0422
Bupranolol	120	0,161	0,0194
oral	180	0,192	0,0208

Tab. 12
Relative Werte des Mittelwertes und der Standardabweichung der freien Fettsäuren (0-Wert = 100%) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol (n = 10):

	t/min	$\bar{x}$	sem
	0	100	0,0
O G T	30	79,18	6,795
(Kontrolle)	60	53,38	5,997
	120	45,53	5,606
	180	47,44	5,159
	0	100	0,0
O G T +	30	50,79	5,726
1 mg	60	42,26	5,407
Bupranolol	120	34,50	5,704
intravenös	180	45,85	7,993
	0	100	0,0
O G T +	30	67,06	8,889
100 mg	60	45,48	6,261
Bupranolol	120	35,49	4,694
oral	180	43,00	5,183

Um den Fehler des 0 - Wertes wegfallen zu lassen, berechneten wir für die freien Fettsäuren relative Werte, indem wir den 0-Wert an allen drei Versuchstagen gleich 100% setzten (siehe Tab. 12 und Abb. 5). Dabei fanden wir im Kontrollversuch nach 30 min. einen Abfall von 100% auf 79%, nach intravenöser Gabe von Bupranolol verringert sich der Wert von 100% (=Nüchternwert) auf 50% (30 min. Wert). Die gleichen Verhältnisse zeigten sich beim 60- und 120 min. Wert. Im Kontrollversuch betrugen sie 53% und 45%, während wir nach intravenöser Gabe von Bupranolol 42% und 34% errechneten. Wir erhielten also im oralen Glucose-Toleranz-Test nach intravenöser Gabe eines Betablockers einen statistisch signifikant niedrigeren Wert, als ohne Gabe eines Betablockers. Der α-Wert beträgt beim 30 min. Wert: $p = 0,19$, beim 60 min. Wert: $p = 2,0$ und beim 120 min. Wert: $p = 2,1$ (siehe Tab. 12). Die Signifikanz ist somit beim 30 min. Wert am größten und verringert sich in Abhängigkeit von der Zeit, da es sich um eine einmalige Injektion von 100 mg Bupranolol handelte und die Wirkung des Medikamentes langsam nachläßt. Die 180 min. Werte liegen mit 47% und 45% dementsprechend auf gleichem Niveau.

Auch nach oraler Gabe von Bupranolol liegen die relativen Werte der freien Fettsäuren nach oraler Glucosebelastung deutlich niedriger als im Kontrollversuch, jedoch insgesamt höher als die Werte nach intravenöser Gabe von Bupranolol. Somit besteht hier im Vergleich zur oralen Glucosebelastung ohne Gabe eines Medikamentes keine statistische Signifikanz. Interessant ist die Tatsache, daß der 120 min. Wert mit 35% nur geringfügig über dem 120 min. Wert nach intravenöser Gabe von Bupranolol (hier 34%) liegt.

Die Standardabweichung der relativen Werte der freien Fettsäuren liegt zwischen 4% und 8% (siehe Tab. 12, Abb. 5).

Bei den Gesamtflächen unter den Kurven der freien Fett-

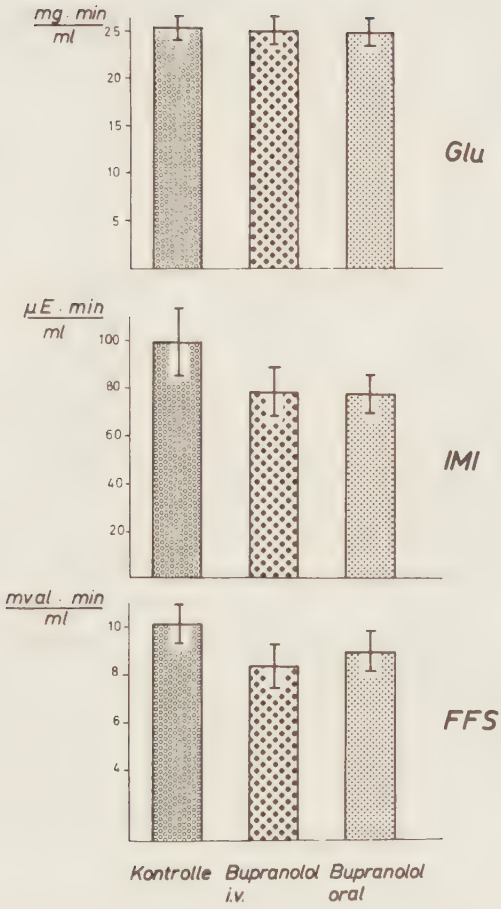

Abb. 6 Mittelwerte und Standardabweichung der Gesamtfläche unter der Kurve von Glucose, Insulin und den freien Fettsäuren unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol

Tab. 13

Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtfläche unter der Kurve von Glucose ($\frac{mg \cdot min}{ml}$), Insulin ($\frac{\mu E \cdot min}{ml}$) und den freien Fettsäuren ($\frac{mVal \cdot min}{l}$) unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol:

		$\bar{x}$	sem
O G T	Glu:	25065,1	1117,7
(Kontrolle	IMI:	9975,4	1490,9
	FFS:	10,43	0,880
O G T + 1 mg	Glu:	25975,1	1381,6
Bupranolol i.v.	IMI:	7771,5	1063,3
	FFS:	8,374	0,852
O G T + 100 mg	Glu:	25907,8	1215,5
Bupranolol	IMI:	7735,5	831,8
oral	FFS:	8,994	0,852

säuren ist im Kontrollversuch die Fläche mit 10,4 $\frac{mVal \cdot min}{l}$ am größten. Signifikant niedriger liegt die Gesamtfläche bei oraler Glucosebelastung und intravenöser Gabe von Bupranolol mit 8,3 $\frac{mVal \cdot min}{l}$. Der α-Wert beträgt hier: $p = 0,6$. Nach oraler Glucosebelastung und oraler Gabe von Bupranolol liegt wiederum keine Signifikanz vor: Die Gesamtfläche beträgt 8,9 $\frac{mVal \cdot min}{l}$.

Die Standardabweichung liegt hier zwischen 0,85 und 0,90.

4. Zeitpunkte des Glucosemaximums bei den jeweiligen Versuchsanordnungen

Beim oralen Glucose Toleranz Test wird der "Glucose-peak" normalerweise nach 30 min. erreicht; dann ist ein kontinuierlicher Abfall der Glucosewerte bis auf Nüchtern-blutzuckerniveau nach 2-3 Stunden zu erwarten. Von unseren Patienten erreichen 66% nach 30 min. den höchsten Glucosewert. Unter den restlichen 33%, die erst nach 60 min. den höchsten Glucosewert erreichen, finden sich die latenten Diabetiker (siehe Tab. 14 und Abb.7).
Im Vergleich hierzu ist nach oraler Glucosebelastung und intravenöser Gabe von Bupranolol eine leichte Verspätung zu verzeichnen, da hier 15% der Patienten das Maximum erst nach 90 min. erreichen - nach 30 min. sind es 70% und nach 60 min. sind es 15%. Ähnlich liegen die Werte nach oraler Glucosebelastung und oraler Gabe von Bupranolol mit 70% bei 30 min., 26% bei 60 min. und 4% bei 90 min.

5. Zeitpunkte des Insulinmaximums bei den jeweiligen Versuchsanordnungen

Der Insulinpeak ist bei der oralen Glucosebelastung nach 30 bis 60 min. zu erwarten. Dementsprechend zeigten auch 50% der Patienten im Kontrollversuch nach 30 min. den maximalen Insulinwert, nach 60 min. sind es 33% und nach 90 min. erreichen 17% unseres Patientenkollektivs den höchsten Insulinwert. Nach oraler Glucosebelastung und intravenöser bzw. oraler Gabe von Bupranolol

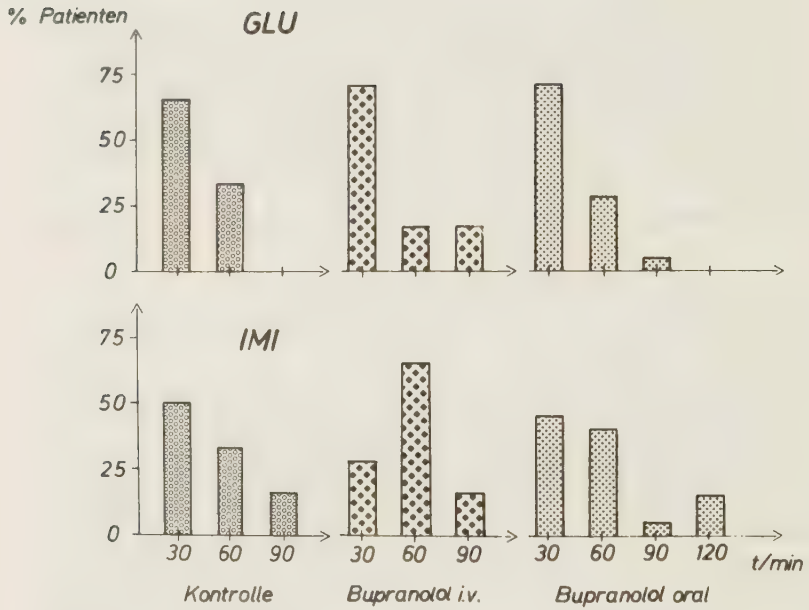

Abb. 7 Zeitpunkte, bei denen die Patienten unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol, das Glucose- bzw. Insulinmaximum erreichen

verschieben sich diese Werte eindeutig im Sinne einer Verspätung des Insulinpeaks. Nach intravenöser Gabe von Bupranolol haben 55% der Patienten erst nach 60 min. den höchsten Insulinwert erreicht - nach 30 min. sind es nur 28% - nach 90 min. erreichen wiederum 17% den Maximalwert (siehe Tab. 14 und Abb. 7). Nach oraler Glucosebelastung und oraler Gabe von Bupranolol weisen

Tab. 14
Zeitpunkte zu denen die Patienten in % unter oraler Glucosebelastung mit und ohne intravenöse bzw. orale Gabe von Bupranolol die höchsten Glucose- bzw. Insulinwerte erreichen

	t/min	Glu%	IMI%
O G T	30	65	50
(Kontrolle)	60	33	33
	90	--	17
	120	--	--
O G T +	30	70	28
1 mg	60	15	55
Bupranolol i.v.	90	15	17
	120	--	--
O G T +	30	70	43
100 mg	60	26	39
Bupranolol	90	4	4
oral	120	--	14

43% nach 30 min., 39% nach 60 min., 4% nach 90 min. und 14% der Patienten erst nach 120 min. den höchsten Insulinwert auf. Somit tritt der Insulinpeak im oralen Glucose Toleranztest sowohl nach intravenöser-, als auch nach oraler Gabe eines Betablockers eindeutig verspätet auf.

IV. Diskussion

1. Charakterisierung der ß-Sympathikolytika

1.1 Wirkungsqualitäten

Die strukturelle Ähnlichkeit der ß-Sympathikolytika mit den Kathecholaminen (siehe Abb. 1) macht verständlich, daß der Wirkungsmechanismus auf einer kompetetiven Verdrängungsreaktion am Rezeptor beruht (MUTSCHLER, 1970). Ihre spezifische sympathikolytische Hauptwirkung wirkt sich, entsprechend dem Verteilungsmuster der ß-Rezeptoren, hauptsächlich auf das Herz aus. Hier haben die Betablocker eine negative chronotrope, inotrope und dromotrope Wirkung. Sie fördern außerdem eine Kontraktion der Gefäß-, Darm-, Uterus- und Bronchialmuskulatur (SAAMELI, 1971). Wie noch genauer zu erörtern sein wird, haben sie auch Einfluß auf die Muskelglycogenolyse und die Lipolyse.

Neben diesen sympathikolytischen Hauptwirkungen gibt es unspezifische, "chinidinartige", kardiodepressive bzw. antiarrhythmische Begleitwirkungen, die sich sowohl bei dem D- als auch bei dem L-Isomer der jeweiligen Verbindung findet (FORTH, 1973; SIREK u. Mitarb., 1975). Sympathikolytische Aktivität hat dagegen nur das L-Isomer.

Als dritte Wirkung tritt eine gewisse sympathikomimetische Eigenwirkung (intrinsic activity) hinzu, die aber bei den von uns verwendeten Betablockern nicht von Bedeutung ist (SAAMELI, 1971).

Bei den sog. kardiospezifischen Betablockern (z.B. Practolol) überwiegt die sympathikolytische Wirkung gegegenüber der "chinidinartigen" Begleitwirkung.

In letzter Zeit gewannen die sog. kardioselektiven Betablocker (z.B. Pindolol) an Bedeutung. Sie wirken selektiv sympathikolytisch auf die β_1-Rezeptoren des Herzens.

1.2 Therapeutische Anwendung der ß-Sympathikolytika

Insgesamt verhindern alle ß-Sympathikolytika den Anstieg des ß-Sympathikus-Tonus bei körperlicher und psychischer Belastung, der bei Patienten mit Koronarinsuffizienz mit einem kritischen Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs verbunden ist, und somit einen Ängina Pectoris Anfall auslösen kann (FORTH, 1973). Betablocker reduzieren dabei die sympathikomimetisch ausgelöste Steigerung der Schlagfrequenz und der Kontraktilität des Herzens. Auf die glatte Muskulatur der Gefäße wirken sie erschlaffend, wobei eine anfängliche periphere Vasokonstriktion bei Langzeitbehandlung wieder verschwindet, sodaß eine Blutdrucksenkung resultiert (BRUNNER, 1975). Der systolische Blutdruck wird dabei stärker (um 10-20%) als der diastolische (um 10-15%) gesenkt (DAVIDSON, 1974). Eine antihypertensive Wirkung besitzen die Betablocker auch über eine Hemmung der Reninsekretion; zusätzlich werden Einflüsse auf die zentrale Kreislaufregulation diskutiert.

Indikationen für die Anwendung von Betablockern:

Koronarinsuffizienz:	Prophylaxe der Angina Pectoris
Sinustachykardie :	Paroxysmale Tachykardie
	Hyperkinetisches Herzsyndrom
	Hyperthyreose
	Kathecholamin Überdosierung
	Atropin Überdosierung

Hypertonie : Essentielle Hypertonie
Phäochromozytom
Ventrikuläre Arrhythmien

Diejenigen Mittel, die heute als Betablocker im Handel sind, zeichnen sich durch sehr gute Verträglichkeit aus. Sie verursachen keine Kopfschmerzen oder Herzklopfen wie die Vasodilatatoren, orthostatische Erscheinungen oder Potenzstörungen, wie die postganglionären Sympathikusblocker oder Depressionen wie Methyldopa und Reserpin. Eine Sedierung wie bei Clonidin kommt ebenfalls nicht vor (BRUNNER, 1975).

Alle ß-Sympathikolytika werden innerhalb von 1-2 Stunden völlig resorbiert; Propranolol hat eine Halbwertszeit von ca. 3 Stunden (FORTH, 1973). Die therapeutische Breite der Betablocker ist sehr groß. Beim Bupranolol (Betadrenol (R)) gibt man Tagesdosen, die zwischen 100 und 400 mg liegen.

1.3 Kontraindikationen

Bei latenter oder manifester Herzinsuffizienz sind Betablocker kontraindiziert, da hierbei das Herz auf seinen adrenergen Antrieb angewiesen ist. Die blockierende Wirkung auf das Reizleitungssystem kann zu lebensbedrohlicher Bradykardie und zum totalen Herzblock führen. Bei obstruktiven Atemwegserkrankungen kann durch die Anwendung von Betablockern ein Asthma-Anfall ausgelöst werden, da die adrenerg ausgelöste bronchodilatierende Rezeptorwirkung durch Betablocker aufgehoben wird. Von der Beeinflussung des Zucker- und Fetthaushalts wird noch in den folgenden Kapiteln die Rede sein.

2. Einfluß von Betablockern auf den Blutzucker

In der Literatur gibt es zahlreiche klinische Berichte über hypoglycämische Reaktionen nach Anwendung von Betablockern (KOTLER u. Mitarb., 1966; MACKINTOSH, 1967;

MC MURTY, 1974; SKINNER u. Mitarb., 1975). Hesse und Mitarb. (1973) berichten in diesem Zusammenhang von zwei Kindern, die sich eine Propranololintoxikation zuzogen und anschließend in einen hypoglykämischen Schock mit Blutzuckerwerten um 12 mg% gerieten. Nach Glucoseinfusion und Nahrungsaufnahme besserte sich die Symptomatik sofort. Feller (1973) berichtet, wie durch langes präoperatives Fasten und zusätzliche Propranolol-Infusion ein hypoglykämischer Schock mit einem grand mal Anfall bei einem Kind ausgelöst wurde. Sauer (1975) warnt in einer klinischen Studie vor der Potenzierung von hypoglycämischen Zuständen durch die Anwendung von Betablockern, besonders wenn andere prädisponierende Faktoren hinzutreten wie zum Beispiel: Zustand nach Gastrektomie, längeres Fasten und zusätzliche Einnahme von blutzuckersenkenden Medikamenten wie z. B. Sulfonamide. Lawrence und Mitarb. (1972) fügen dieser Liste von Kontraindikationen für Betablocker noch hohes Alter, Thyreotoxikose, harte Arbeit und Infekte hinzu. Berger und Mitarb. (1970) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Bewshet (1967) fand bei seinen Probanden signifikant niedrigere Blutzuckerwerte nach Propranololgabe und körperlicher Anstrengung, als ohne Propranololgabe. In verschiedenen Tierversuchen wird ebenfalls über die blutzuckersenkende Wirkung von Betablockern berichtet (SCHOLHAMER u. Mitarb., 1971; NASH u. Mitarb., 1972; BAIRD u. Mitarb., 1974; FURMAN u. Mitarb., 1975).

Auffallend an all den geschilderten Fällen ist, daß nicht die Wirkung des Medikamentes allein, sondern zusätzlich disponierende Faktoren, wie z. B. Diabetes, die Hypoglycämie mitverursachen. - Betrachtet man Untersuchungen über die blutzuckerbeeinflussende Wirkung von Betablockern, so sieht man, daß Vergleiche nur schwer anzustellen sind. Einige Autoren (ABRAMSON u. Mitarb., 1966; DEACON u. Mitarb., 1976) berichten von einer signifikant

verlängerten Dauer der Hypoglycämie nach Gabe von Propranolol im intravenösen Insulin-Toleranz-Test verglichen mit einer Kontrollgruppe.
Newman (1976) berichtet bei gleicher Versuchsanordnung nicht nur von verlängerter Dauer, sondern auch von einer Verstärkung der Hypoglycämie durch Propranolol.

Vergleichbar mit der Versuchsanordnung der vorliegenden Arbeit sind die Untersuchungen von Nedvikova u. Mitarb. (1973). Sie führten an 20 gesunden Versuchspersonen orale Glucosebelastungen durch - verabreichten aber 7 Tage lang den Betablocker Trimepranol (60 mg/die) - und erhielten signifikant niedrigere Glucosewerte nach der Behandlung mit dem Betablocker. In diesem Unterschied liegt vielleicht der Grund dafür, daß wir in der vorliegenden Arbeit bei einmaliger Gabe von 100 mg Bupranolol keine signifikant niedrigeren Glucosewerte finden konnten. Auch andere Autoren arbeiten mit hohen Dosierungen und/oder längerer Dauer der Medikation des Betablockers, wie Leichter u. Mitarb. (1975), die orale Glucosebelastungen an gastrektomierten Patienten durchführten, und Ortigosa u. Mitarb. (1976), die vergleichbare Versuche an thyreotoxischen Patienten ohne starke Gewichtsabnahme unternahmen. Letztere fanden signifikant erniedrigte Glucosewerte nach einer 30-tägigen Propranolol Behandlung.

Die obengenannten Untersuchungen stehen nicht unangefochten da. Eine ganze Reihe anderer Autoren (ROBERTSON u. Mitarb., 1973; VEDIN u. Mitarb., 1975; EISNER u. Mitarb., 1976) führen bei ihren Patienten Untersuchungsreihen mit intravenösen- oder oralen Glucosebelastungen und Propranolol-Medikation in therapeutischen Dosen durch, und stellen keine nennenswerten Änderungen des Blutzuckerspiegels fest. Allison u. Mitarb. (1969) finden bei gesunden Probanden sogar bei vorhergehendem Fasten bzw. körperlicher Anstrengung beim i.v.-Glucose-Toleranz-Test nach Propranolol nur eine minimale Senkung der Blutzuckerkurve.
Misbin u. Mitarb. (1971) kommen in einer ähnlichen Ver -

suchsanordnung zu demselben Ergebnis. Von Hedstrand u. Mitarb. (1974 und 1977) gibt es eine Kurzzeit- und Langzeitstudie über die Wirkung von Betablockern auf den Glucosespiegel. Es werden 10 Probanden über 11 Monate hinweg mit der relativ hohen Dosis von 510 mg Propranolol/die behandelt. Hier zeigt die Glucosekurve nach i.v. Glucose-Toleranz-Test gegenüber der Kontrolluntersuchung vor Beginn der Behandlung keine signifikanten Unterschiede, was in einem nicht leicht zu erklärenden Gegensatz zu den Ergebnissen von Nedvikova u. Mitarb. (1973) steht. Massara u. Mitarb. (1971) arbeiten mit dem Rastinon-Test und finden nach Propranolol-Gabe auch keine Änderungen der Blutzuckerwerte.

Eine Arbeit, die in der Versuchsanordnung mit unseren eigenen Versuchen gut zu vergleichen ist fand sich bei Imura u. Mitarb. (1971), die ebenfalls orale Glucose-Belastungen durchführten. Sie verabreichten bei Beginn des Versuchs 50 g Glucose und injizierten eine einmalige Dosis von 10 mg Propranolol. Wie auch wegen der relativ niedrigen Propranolol-Dosis zu erwarten ist, finden sie keinen Einfluß des Betablockers auf die Glucosekurve. Dies bestätigt unsere Untersuchungsergebnisse, da wir mit der noch niedrigeren Dosis von 1 mg Bupranolol i.v. arbeiteten.

Die einzigen Autoren, die eine deutliche Erhöhung der Blutzuckerwerte im Rastinontest nach Gabe eines Betablockers fanden, sind Haupt u. Mitarb. (1971). Sie gaben ihren Probanden eine nicht genau angegebene Zeit vor Beginn des Versuches 120 mg Propranolol per os und fanden im Vergleich zum Kontrollversuch eine weniger starke Senkung der Glucosewerte. Die Beurteilung dieses Ergebnisses ist problematisch, da dem Tolbutamid neben der blutzuckersenkenden Wirkung eine gewisse adrenerge Eigenwirkung zugeschrieben wird, die hier mit der Wirkung des Betablockers interferieren würde (HAUPT u. Mitarb., 1971).

3. Insulinsekretion nach Anwendung von Betablockern

Über einen einmaligen klinischen Fall in der Literatur im Zusammenhang Seruminsulinspiegel - Betablocker berichten Blum u. Mitarb. (1975), die rezidivierende hypoglycämische Zustände bei einer Patientin mit Insulinom mit 80 mg Propranolol/die erfolgreich therapierten und so die Zeit bis zur Operation überbrückten. Bei Durchführung oraler Glucosebelastungen mit und ohne Therapie, zeigte sich sowohl die basale Insulinsekretion als auch die erhöhte Insulinantwort nach der Therapie gebessert.

Grundsätzlich kommen die meisten Autoren in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß Propranolol die Insulinsekretion hemmt - die Versuchsanordnungen der einzelnen Arbeiten sind jedoch vielfältig und nicht immer vergleichbar. Eine Reihe von Autoren zeigt wie Propranolol die Isoprenalin-induzierte Insulinausschüttung verhindert (PORTE, 1967; IMURA u. Mitarb., 1971; LOUBATIERES u. Mitarb., 1971; CERASI u. Mitarb., 1971; ROBERTSON u. Mitarb., 1973). Cerasi u. Mitarb. (1969) zeigen, wie nach intravenöser Glucosebelastung sowohl die frühe, als auch die späte Phase der Insulinfreisetzung durch Propranolol im Sinne einer signifikanten Hemmung beeinträchtigt wird. Eisner u. Mitarb. (1976) und Misbin u. Mitarb. (1971) bestätigen diese Ergebnisse bei vergleichbarer Versuchsanordnung.

Wie in der vorliegenden Arbeit wenden auch einige andere Autoren die orale Glucosebelastung an. Imura u. Mitarb. (1971) geben dabei eine einmalige Dosis von 10 mg Propranolol und finden signifikant niedrigere Insulinwerte bei unveränderten Glucosewerten. Dieses Ergebnis scheint im Widerspruch zur Vorstellung des Glucose-Insulin-Regulationsmechanismus zu stehen. Besonders deutlich tritt dieser Widerspruch in der Arbeit von Nedvikova u. Mitarb. (1973) hervor, die 7 Tage lang mit 60 mg Trime-

pranol behandelten und auch eine signifikante Erniedrigung der Insulinwerte bei gleichzeitig erniedrigten Glucosewerten fanden. In der vorliegenden Arbeit wird eine einmalige Dosis von 100 mg Bupranolol verabreicht. Die Seruminsulinspiegel lagen nach der Medikation zwar etwas niedriger, die Werte waren jedoch nicht signifikant; allerdings fanden wir nach der Gabe des Betablockers eine deutliche Verspätung des Insulinpeaks (siehe Abb. 4). Vedin u. Mitarb. (1975) führen bei 16 Diabetikern und einer Gruppe von Normalpersonen vor- und 3 Monate nach 2-jähriger Behandlung mit Alprenolol orale Glucosebelastungen durch und finden in beiden Gruppen keine Änderung der Insulinsekretionskurve. Damit steht zumindest fest, daß ein etwaiger Einfluß eines Betablockers auf Glucose- und Insulinspiegel nach Absetzen der Therapie nicht mehr zu erwarten ist.

Einige Autoren wenden den Rastinontest an (MASSARA u. Mitarb., 1971; HAUPT u. Mitarb., 1971; PODOLSKY u. Mitarb., 1973; WIDSTROEM u. Mitarb., 1973) und finden nach Gabe eines Betablockers signifikant niedrigere Insulinwerte, andere bestätigen die oben genannten Ergebnisse im Tierversuch (AKERBLOM u. Mitarb., 1969; WERBACH u. Mitarb., 1970; SCHOLHAMER u. Mitarb., 1971; BEYER u. Mitarb., 1973; SIREK u. Mitarb., 1975).

Die Tatsache, daß einige Autoren dem Propranolol jeglichen Einfluß auf den Serum-Insulinspiegel absprechen, ist schwer zu erklären, denn mit einer niedrigeren Dosierung oder einer kürzeren Dauer der Therapie wird hier nicht gearbeitet. Sowohl nach Fastenperioden, als auch nach körperlicher Belastung oder Langzeitbehandlung werden hier keine nennenswerten Änderungen der Insulinsekretionskurve nach Gabe eines Betablockers gefunden (ALLISON u. Mitarb., 1969; GOODMAN u. Mitarb., 1970; HEDSTRAND u. Mitarb., 1974; WALTER u. Mitarb., 1974).

Immerhin wird klar, daß hier eine Fülle von Regulationsmechanismen eine Rolle spielen, auf die noch näher einzugehen ist. Auch gibt es große individuelle Unterschiede in der Reaktionslage auf den Betablocker - das zeigen u.a. die Berichte von Feller (1973) und Podolsky u. Mitarb. (1973) (siehe auch Einzelwerttabellen dieser Arbeit). Hinweise, daß Betablocker die Insulinsekretion anregen, fanden sich in der Literatur nicht; die basale Insulinsekretion wird ebenfalls nicht verändert.

4. Freie Fettsäurenspiegel nach Anwendung von Betablockern

Die Ergebnisse der Untersuchungen über den Einfluß der Betablocker auf den Serumspiegel der freien Fettsäuren sind klarer und eindeutiger, als die der vorhergehenden Parameter. Fundierte Untersuchungen zeigen, daß niedrigere FFS-Spiegel (im Vergleich zur Kontrolle) sowohl nach Fasten (ALLISON u. Mitarb., 1969), oraler- (IMURA u. Mitarb., 1971) und intravenöser Glucosebelastung (MISBIN u. Mitarb., 1971), nach Rastinontest (HAUPT u. Mitarb., 1971), nach Anwendung von Isoprenalin (PORTE, 1976) als auch nach körperlicher Anstrengung beobachtet wurden (ALLISON u. Mitarb., 1969). Abramson u. Mitarb. (1966) stellen fest, daß bei intravenöser Insulinbelastung nach Anwendung von Betablockern die FFS-Spiegel länger niedrig bleiben. Dieselbe Feststellung macht Bjorntorp (1967) bei Patienten, die wegen Angina Pectoris mit Alprenolol behandelt wurden. Pinter u. Mitarb. (1967) zeigen, daß nach Propranolol Medikation nicht nur die Serumkonzentration , sondern auch die "Pool"-Größe und die Produktionsrate der freien Fettsäuren abnehmen. Auch die Ergebnisse einiger Tierversuche stimmen damit überein (AKERBLOM u. Mitarb., 1969; WALFISH u. Mitarb., 1974 u.a.).

Bei unseren Untersuchungen fand sich, übereinstimmend

mit der genannten Literatur, im oralen Glucose Toleranz Test ein signifikanter Abfall der freien Fettsäuren nach intravenöser Gabe von Bupranolol im 30-, 60- und 120 min. Wert, während derselbe Effekt nach oraler Gabe von Bupranolol nicht so deutlich war. Hier fanden wir nur im 120 min. Wert eine sichtbare, aber statistisch nicht signifikante Erniedrigung des FFS-Wertes. Offenbar setzt zu diesem Zeitpunkt erst, verzögert durch die Dauer der Resorption, die volle Wirkung des Medikamentes ein. Die langsame und kontinuierliche Aufnahme des Betablockers in die Blutbahn erklärt auch, daß nach oraler Gabe im Vergleich zur Kontrolle keine Signifikanz auftrat.

Die Ergebnisse von Nedvikova u. Mitarb. (1973) stehen im Gegensatz zu denen der oben genannten Autoren. Sie fanden nach oraler Glucosebelastung und oraler Gabe von Trimepranol keine Veränderungen der FFS-Spiegel.

5. Regulation des Blutzuckers, Seruminsulins und der freien Fettsäuren durch α- und ß-Rezeptoren

Die Tatsache, daß nach übereinstimmenden Angaben alle drei Parameter (Glucose, Insulin, freie Fettsäuren) in ihren Ruhewerten durch ß-Rezeptoren blockierende Substanzen nicht beeinträchtigt werden (DAY, 1975) zeigt, daß komplizierte Regulationsmechanismen hier eine Rolle spielen, und Veränderungen in der Stoffwechseldynamik erst nach Anwendung von Provokationstests (OGTT, i.v.GTT, Rastinontest, Insulinbelastung) offenkundig werden. Auch wird die Dosisabhängigkeit der Veränderungen betont (ROBERTSON u. Mitarb., 1973), was mit ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der genannten Arbeiten ist.

Seit Ahlquist (1948) feststellte, daß unterschiedliche adrenerge Substanzen in verschiedenen Geweben in Art und Stärke unterschiedliche Wirkungen haben, teilte er die Substanzen in α- und ß-wirksame Stoffe ein und definierte die jeweilige Organ"-antwort" als α- bzw. ß-Funktion.

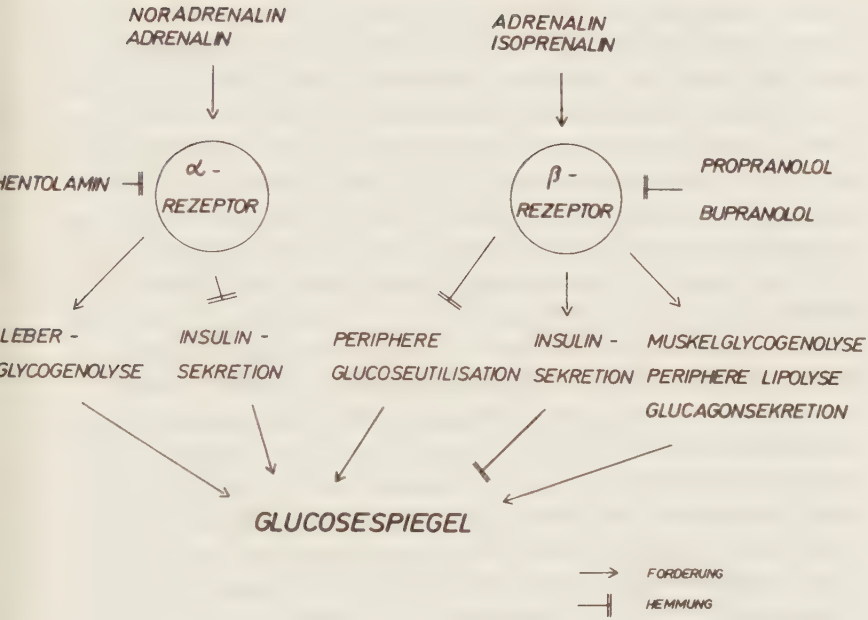

Abb. 8 Einfluß der adrenergen α- und ß-Rezeptoren und einiger auf sie wirkender Pharmaka auf den Blutzuckerspiegel.

Später wurde noch eine Unterteilung in $ß_1$ und $ß_2$-Funktionen vorgenommen. Daß die Glucosehomöostase und die endokrine Pankreasfunktion ebenfalls α- und ß-adrenergen Regulationsmechanismen unterliegen war zunächst nicht angenommen worden, gilt aber heute als allgemein bewiesen (ANTONIS u. Mitarb., 1967; ABRAMSON u. Mitarb., 1968, LOUBATIERE u. Mitarb., 1971; KANETO u. Mitarb., 1971). Unterschiedliche Auffassungen herrschen noch über die Frage,

welcher Rezeptor welche Funktion versieht (siehe Abb. 8).

Daß die einzelnen Autoren bei ihren Untersuchungen über das Verhalten des Glucosespiegels nach Gabe von Betablockern zu so unterschiedlichen Ergebnissen kamen, liegt an dem Zusammenspiel von mindestens sechs verschiedenen Stoffwechselvorgängen, die je nach Versuchsanordnung und Patient unterschiedlich auf den Betablocker ansprechen. Abramson u. Mitarb. (1968) erklären eine blutzuckersenkende Wirkung u.a. durch eine Betablocker-induzierte Steigerung der peripheren Glucoseutilisation (siehe Abb. 8). Bei "in vitro" Versuchen am isolierten Rattendiaphragma zeigt er, wie Propranolol die Hemmung der Glucoseaufnahme durch Adrenalin und Isoprenalin verhindert, hier also einen Insulin-synergistischen (blutzuckersenkenden)Effekt hat. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Scholamer u. Mitarb. (1971) und Shikama u. Mitarb. (1975), der Ratten mit Antiinsulin, bzw. mit einem Gluconeogenesehemmer behandelte, und zeigt, wie der hemmende Effekt von Adrenalin in Bezug auf die periphere Glucoseutilisation von Propranolol aufgehoben wird.

Eine Reihe von Autoren fanden übereinstimmend (ANTONIS u. Mitarb., 1967 ; ABRAMSON u. Mitarb., 1968; ALLISON u. Mitarb., 1969; DAY, 1975), daß die Adrenalin-induzierte Muskelglykogenolyse durch beta-Rezeptorenblockade, nicht aber durch alpha-Blockade (Phentolamin) verhindert werden kann (siehe Abb. 8). Dies zeigt eine einfache Versuchsanordnung: Induziert man bei normal ernährten Versuchspersonen mit Adrenalin eine Hyperglycämie, so kann man diese durch vorherige Gabe von Phentolamin und Propranolol verhindern. Nimmt man denselben Versuch bei Patienten mit Hungerketose vor, so reicht die alleinige Gabe von Propranolol aus, um die Adrenalin-induzierte Hyperglycämie zu verhindern (DAY, 1975). Dies bedeutet, daß die Muskelglykogenolyse beta-Rezeptoren vermittelt ist, und nach Propranolol-Gabe eher eine Blutzuckersen-

kung zu erwarten wäre, während die Leberglykogenolyse ein alpha-Rezeptoren vermittelter Vorgang ist, auf den Betablocker keinen Einfluß haben (ANTONIS u. Mitarb., 1967). Feller (1973) widerspricht hier allerdings mit der Behauptung, die Leberglykogenolyse sei ein α- und ß-Rezeptoren vermittelter Vorgang. Betrachtet man jedoch die geschilderten klinischen Fälle, bei denen hypoglycämische Zustände nach Propranolol-Gabe und längerer Fastenzeit auftraten, so korrespondiert diese Tatsache gut mit den Ergebnissen von Antonis und Day. Die Leberglykogendepots sind nach 24-stündigem Fasten verbraucht und der Körper mußte auf die Muskelglycogenolyse zurückgreifen. Besteht ß-Blockade, ist dieser Stoffwechselvorgang jedoch nicht möglich und eine Hypoglycämie würde resultieren.

Wir fanden bei unseren Untersuchungen, übereinstimmend mit anderen Autoren (PINTER u. Mitarb., 1967; PORTE, 1967) einen signifikanten Abfall der freien Fettsäuren im Serum nach Gabe eines Betablockers. Da die freien Fettsäuren "Bausteine" für die Gluconeogenese liefern, wäre ein weiterer biochemischer Weg der Glucosemobilisation durch ß-Blockade verhindert. Die Gluconeogenese selbst wird durch Betablocker nicht beeinträchtigt (DAY, 1975).

Durch Stress oder Hypoglycämie, im Versuch durch Adrenalin und/oder Isoprenalin Infusionen simuliert, wird die Glucagonfreisetzung des Pankreas angeregt. Das Glucagon ist u.a. in Stressituationen für einen erhöhten Glucosespiegel verantwortlich. Kaneto u. Mitarb. (1975) und Luyckx u. Mitarb. (1974) zeigen bei unterschiedlichen Versuchsanordnungen am Tier, daß Propranolol die Adrenalin-induzierte Glucagonsekretion des Pankreas hemmt. Über diese Hemmung können Betablocker ebenfalls eine Hypoglycämie hervorrufen (siehe Abb. 8). Dieser Mechanismus gewinnt besonders in Stressituationen und bei körperlicher Arbeit Bedeutung, da hier die benötigte

Bereitstellung von Glucose durch die ß-Rezeptoren vermittelte Glucagonsekretion bei Gabe von Betablockern nicht möglich ist (LAWRENCE u. Mitarb., 1972; LINDSEY u. Mitarb., 1975).

Die Meinungen über den Einfluß der Betablocker auf die Insulinsekretion sind widersprüchlich - der größte Teil der Autoren kommt aber zu dem Ergebnis, daß Betablocker die Insulinsekretion hemmen, insbesondere dann, wenn hohe Dosen verabreicht werden. Auch wir fanden einen, wenn auch insignifikanten, Abfall der Insulinsekretionskurve und eine Verspätung des Insulinpeaks nach Gabe des Betablockers (siehe Abb. 8). Eine verminderte Insulinaktivität hat aber eine Hyperglycämie zur Folge, was von Hodler (1975) bestätigt wird. Wegen der oben beschriebenen Einflüsse der Betablocker auf den Glucosestoffwechsel erfaßt man im klinischen Versuch die Auswirkungen der verminderten Insulinsekretion nicht. Zusammenfassend hat ein Betablocker folgende Wirkungen, die sich auf den Blutzuckerspiegel auswirken können:

1. Steigerung der peripheren Glucoseutilisation
2. Hemmung der Muskelglycogenolyse
3. Hemmung der peripheren Lipolyse
4. Hemmung der Glucagonsekretion des Pankreas
5. Hemmung der Insulinsekretion des Pankreas

Aus Wirkung 1-4 ergibt sich eine Hypoglycämie, Wirkung 5 führt zu einer Hyperglycämie. Das Übergewicht liegt damit bei den blutzuckersenkenden Wirkungen.

Bei einer stoffwechselgesunden Versuchsperson wird dieser Effekt kaum sichtbar werden, da bei der Blutzukkerregelung nicht allein adrenerge Mechanismen eine Rolle spielen, sondern diese durch parasympathische Einflüsse und die Wirkung anderer Hormone überlagert werden.

6. Behandlung von Diabetikern mit ß-sympathikolytischen Substanzen

Die Warnungen, insbesondere labile oder nicht behan-

delte Diabetiker mit ß-Blockern zu behandeln, sind zahlreich. Podolsky u. Mitarb. (1973) schildern einen Fall von rezidivierendem, nicht-ketotischen hyperosmolarem Koma bei einer Diabetikerin, die wegen Hochdruck mit 240 mg Propranolol/die behandelt worden war. Die Patientin hatte dabei extrem hohe Blutzuckerwerte und extrem niedrige Insulin- und FFS-Werte, was auf die Blockade der Lipolyse und Hemmung der Insulinsekretion zurückzuführen ist. Nach Weglassen besserte sich ihr Zustand spontan.

Es taucht nun die Frage auf, ob man Sulfonylharnstoff- oder Insulinbehandelte Diabetiker mit ß-Blockern behandeln darf. Widstroem u. Mitarb. (1973) finden, daß Propranolol keinen Einfluß auf die Tolbutamid induzierte Insulinfreisetzung hat. Dagegen kann die Betablockade nach Tolbutamidgabe die Wirkung des zirkulierenden Insulins verlängern und verstärken (HODLER, 1975), was die oben genannten Berichte über die verstärkte Neigung zu Hypoglycämien beim Tolbutamid- oder Insulinbehandelten Diabetiker erklärt. Einige Autoren halten diese möglichen hypoglycämischen Zustände besonders deswegen für gefährlich, da ihre Symptomatik wegen der durch die Betablocker verursachten Bradycardie klinisch nur schwer erkannt wird. Außerdem sind diese hypoglycämischen Krisen bemerkenswerterweise mit einem bedrohlichen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks kombiniert gewesen (HESSE u. Mitarb., 1973; CHRISTENSEN, 1974; LLOYD, MOSTYN u. Mitarb., 1975), was für den Patienten ein großes Risiko darstellt.

Grundsätzlich gilt also zu beachten, daß beim Sulfonylharnstoff- und Insulinbehandelten Diabetiker ß-Rezeptorenblocker nur mit größter Vorsicht und Zurückhaltung angewendet werden dürfen. Insbesondere gilt dies, wenn die Stoffwechsellage noch nicht stabil eingestellt ist. Der Patient muß dabei regelmäßig essen und sollte Stresssituationen vermeiden, da hier wegen der zusätzlichen Adre-

nalinausschüttung die Gefahr der Hypoglycämie besonders groß ist.

Statistisch gesehen ist jedoch der Anteil der Patienten bei denen wirklich einmal ein hypoglycämischer Zwischenfall auftritt gering. Allison u. Mitarb. (1969) berichten in einer Studie der britischen Diabetesgesellschaft von 80 000 Diabetikern von denen 152 mit Propranolol behandelt wurden, ohne daß bei ihnen eine hypoglycämische Reaktion vorgekommen war. Baird u. Mitarb. (1974) stimmen damit überein, daß die oben genannten Zwischenfälle bei der üblichen therapeutischen Dosierung der Betablocker auch bei Diabetikern sehr selten sind. Insbesondere beim Erwachsenendiabetiker mit oder ohne Übergewicht, mit der entsprechenden cardiovaskulären Erkrankung, ist die Gefahr der Hypoglycämie als minimal zu betrachten (DAY, 1975).

Einen Fortschritt in der Therapie für den zur Hypoglycämie neigenden Diabetiker stellen die sogenannten kardioselectiven ß-Blocker dar, die nur auf die $ß_1$-Rezeptoren wirken (z. B. Pindolol). Nach Kaneto u. Mitarb. (1975) und Loubatière u. Mitarb. (1971) werden die endokrinen Pankreasfunktionen über die $ß_2$-Rezeptoren geregelt. Lisch u. Mitarb. (1972) und Sauer (1975) zeigen in klinischen Untersuchungen, daß die kardioselektiven ß-Blocker keinen Einfluß auf Insulinsekretion und Blutzuckerspiegel haben. Somit sollte man beim Diabetiker mit Koronarerkrankung oder Hypertonus nur die kardioselektiven $ß_1$-Blocker anwenden.

V. Zusammenfassung

Bei 18 gesunden Probanden, 14 Männern und 4 Frauen wurden dreimal orale Glucosebelastungen durchgeführt. Ein Versuchstag diente als Kontrolltag, einmal wurde der ß-Blocker Bupranolol intravenös, und einmal wurde er oral, jeweils bei Versuchsbeginn in einer Dosis von

1 mg bzw. 100 mg gegeben. Nach 0, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten wurden Glucose, Insulin und die freien Fettsäuren im Serum bestimmt.

Die Serumspiegel der drei Parameter wurden in Kurven aufgetragen und die Flächen unter den Kurven berechnet. Außerdem wurde gezeigt, zu welchem Zeitpunkt die Patienten den höchsten Glucose- bzw. Insulinwert erreichten.

In Bezug auf die Blutzuckerwerte zeigte sich sowohl nach intravenöser- als auch nach oraler Gabe von Bupranolol im Vergleich zur Kontrolle kein Unterschied. Die Flächen unter den Kurven waren ebenfalls gleich.

Die Insulinsekretionskurve war nach Gabe von Bupranolol sichtbar niedriger, und zwar lag die Kurve nach oraler Gabe von Bupranolol noch deutlich unter der Kurve nach intravenöser Gabe von Bupranolol. Beide Kurven waren jedoch im Vergleich zur Kontrollkurve nicht signifikant erniedrigt. Genauso bestanden im Vergleich der Flächen keine signifkkanten Unterschiede.

Bei den freien Fettsäuren fanden wir nach intravenöser Gabe von Bupranolol eine signifikante Verringerung der Werte nach 30, 60 und 120 Minuten im Vergleich zur Kontrollkurve. Nach 180 min. war dieser Unterschied nicht mehr festzustellen. Nach oraler Gabe von Bupranolol waren die Werte der freien Fettsäuren auch niedriger als die Werte der Kontrollkurve, hier waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant. Zu dem gleichen Ergebnis kamen wir beim Vergleich der drei Flächen unter den Kurven.

Beim Vergleich bei welcher Versuchsanordnung nach welcher Zeit die Probanden den Glucosegipfel erreichten, zeigten sich keine Unterschiede.

In Bezug auf die Insulinsekretionskurve stellte sich heraus, daß intravenöse, aber noch stärker orale Gabe von Bupranolol den sog. Insulinpeak, im Vergleich zu den Kontrollwerten, zeitlich verzögert.

Literaturhinweise:

Abramson, E.A., Arky, R.A., Woeber, K.A.:Effects of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycemia
Lancet'66, 2, 1386

Abramson, E.A., Arky, R.A.: Role of beta-adrenergic receptors in counterregulation to insulin induced hypoglycemia
Diabetes 17, 141-146 '68

Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. Am. J. of Physiology 153, 568, '48

Akerblom, H.K., Martin, J.M., Cingnolani, H.E.: Circulating glucose, insulin, free fatty adcids and acetone bodies in rats given propranolol.
Am. J. of Physiology 217,6 1690-3, '69

Allison, S.P., Chamberlain, M.J., Muller, J.E., Ferguson, R., Gielett, A.P., Bemand , B.V., Saunders, R.A.: Effect of Propranolol on Blood Sugar, Insulin and Free Fatty Adcids.
Diabetologia 5, 339-342, '69

Antonis, A., Clark, M.L., Hodge, R.L., Molony, M., Pilkington, T.R.E.: Receptor mechanisms in the hyperglycemic response to adrenaline in man.
Lancet 1, 1135, '67

Berger, W., Spring, P.: Beeinflussung der blutzuckersenkenden Wirkung oraler Antidiabetika durch andere Medikamente und Niereninsuffizienz.
Internist 436-441, '70

Baird , J.R.C., Carter, A.J.: Assessment of Effects of ß-Blocking Drugs on Blood Glucose Levels and Insulin Hypoglycemia in rats.
Eur. J. Pharmacology 25, 275-278, '74

Bewshet, P.D.: Propranolol, Blood Sugar and Exercise.
Lancet Jan. 14, 104, '67

Beyer, J., Cordes, U., Böhle, E., Schöffling, K.:
Non-Esterified fatty adcids, Serum Insulin
and blood glucose after a ß-Receptor-
blocking agent in normal, hypophysectomized,
Diabetic and Hypophysectomized diabetic dogs.
Acta endocrinologica Suppl. 173, 123, '73

Bjorntorp, P.: The treatment of angina pectoris with a new
beta-receptor-blocking agent (H 56/28).
Acta Med. Scand. 182, 285, '67

Blum, J., Doron, M., Laron, Z., Atsmon, A., Tiqua, P.:
Prevention of Hypoglycemic Attacks by Propranolol
in a Patient Suffering from Insulinoma.
Diabetes 24, 535, '75

Börner, E., Biro, G., Kettl, H., Weinges, K.F.: Hemmung der
metabolischen und zirkulatorischen (kardio-
vaskulären) Diazoxidwirkung durch alpha- und
beta-Rezeptorenblockade.
Horm. Metab. Res., 1, 296-300, '69

Brunner, H.: Der antihypertensive Effekt der Betablocker.
Therapiewoche 33, 3-9, '75

Cerasi, E., Luft, R., Efendic, S.: Antagonism between glucose
and Epinephrine regarding insulin secretion.
Acta med. Scand. 190, 411-417, '71

Cerasi, E., Efendic, S., Luft, R.: Role of adrenergic recep-
tors in glucose induced insulin secretion in
man.
Lancet II, 301-302, '69

Christensen, N.J.: Plasma Norepinephrine and Epinephrine in
Untreated Diabetics, During Fasting and after
Insulin Administration.
Diabetes 23, 1-8, '74

Day, J.L.: Progress in Endocrinology and Metabolism, The Metabolic Consequences of Adrenergic Blockade, A Review
Metabolism, Vol. 24, 8, 987-996, '75

Davidson, C., Singleton, W., Thadami, K., Taylor, S.H.: Comparison of antihypertensive activity of beta adrenoceptor antagonists, in: Hypertension - its nature and treatment.
An international Symposion '74, 227-233

Deacon, S.P., Barnett, D.: Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycemia.
British Medical Journal 272-273, 2, '76

Dole, V.P.: A relation between non esterified fatty adcids in plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest. 35, 150, '56

Dow Harvey, W., Faloona, G.R., Unger, R.H.: The Effect of Adrenergic Blockade on Exercise-Induced Hyperglucagonemia.
Endocrinology 94, 1254, '74

Eisner, M., Dobrohorska, H., Stachowski, A., Malinowska, M., Tustanowski, S.: Effect of Inderal ond Insulin secretion, Glycemia and FFA concentration in normal subjects and diabetics.
Pol. Med. Sci. Hist. Bull. 15, 169-75, '76

Feller, J.M.: Danger of Hypoglycemia with use of propranolol.
The Medical Journal of Australia, 14, 92, '73

Forster, H., Mehnert, H.: Kohlenhydratstoffwechsel
in W. Siegenthaler, 34-79, '73

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliograph. Inst. Mannheim 124, '75

Furmann, B., Tayo, F.M.: Effect of Ici 66082, a Beta-Adrenoceptor blocking drug on blood glucose in the rat.
Eur. J. Pharmacol. 31, 115-121. '75

Goodman, C., Goetz, F.C.: Oral and intravenous D-Ribose and Plasma insulin in healthy Humans; Effects of route of administration of Epinephrine and Propranolol.
Metabolism, 19, 1094-1103, '70

Hales, Randle : Double Antibody Method
Lancet, i, 200, '63

Haupt, E., Cordes, U., Löberich, W., Beyer, J., Schöffling, K.: Veränderungen von Blutzucker, Seruminsulin und freien Fettsäuren nach Tolbutamid und Glibenclamid bei mit Alpha- und Beta-Receptorenblockern vorbehandelten Stoffwechselgesunden.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 1072-1076. '71

Hedstrand, H., Aberg, H.: Insulin Response to intravenous glucose during long-term treatment with Propranolol.
Acta med. Scand. 196, 39-40, '77

Hedstrand, H., Aberg, H.: Insulin Response to intravenous glucose during Beta-Adrenergic Blockade
The new England Journal of Medicine, letter, 910, '74

Heimsoth, H.: Die Behandlung des Diabetikers mit Hochdruck in der Praxis.
Der praktische Arzt, 13, 2754-2761, '76

Hesse, B., Pedersen, J.T.: Hypoglycemia after Propranolol in children.
Acta med. Scand. 193, 551-552, '73

Hodler, J.: Metabolische Wirkungen der Betablocker.
Therapiewoche 33, 4248-4259, '75

Imura, H., Kaneto, J., Ikeda, M., Morimoto, M., Yamata , M.: Effect of Adrenergic-Blocking or Stimulating Agents of Plasma Growth Hormone, Immunoreactive Insulin, and Blood Free Fatty Acid Levels in Man. Journ. of Clin. Investigation 50, 1069-1079, '71

Kaneto, A., Miki, E., Kosaka, K.: Effect of $beta_1$ and $beta_2$ Adrenoceptor infused intrapancreatically on Glucagon- and Insulin Secretion. Endocrinology 97, 1166-1173, '75

Keul, J., Linnet, W., Eschenbruch : The photometric autotitration of free fatty acids. Klin. Chem. and Biochemie 6, 394, '68

Kotler, U.N., Berman, L., Rubinstein, A.H.: Hypoglycemia pecipitated by Propranolol. Lancet II, 1389-1390, '66

Lawrence, A.M., Hagen, A.M., Kirstein, L.: Propranolol, Hypoglycemia and impaired Glucagonsecretion. Clin. Res. 20, 770, '72

Leichter, S.B., Permutt, M.A.: Effect of adrenergic Agents on Postgastrectomy Hypoglycemia. Diabetes 24/11, 1005-1010. '75

Lewis, J.G.: Klinische Erfahrungen mit Betablockern in der Behandlung der Hypertonie in Großbritannien. Therapiewoche 33/'75, 71-75

Lindsey, C.A., Faloona, G.R., Unger, R.H.: Plasma glucagon Levels During Rapid Exanguination with and without Adrenergic Blocade. Diabetes 24, 313-316. '75

Lisch, H.J., Sailer, S., Sandhofer, F., Bransteiner, H.: Die Beeinflussung der Insulinwirkung durch DL-4 (2-Hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)indol, (Visken®, LB 46) bei Normalpersonen und Diabetikern. Schweiz. med. Wschr. 102, 510-514, '72

LLoyd Mostyn, R.H., Oran, S.: Modification by Propranolol of Cardiovascular effects of induced Hypoglycemia.
Lancet 1/7918, 1213-1215, '75

Loubatières, A., Mariani, M.M., Soree, G., Sawi, L.: The Action of ß-Adrenergic Blocking and Stimulating Agents on Insulin Secretion, Characterization of the Type of ß-Receptor.
Diabetologia 7, 127-132, '71

Luycks, A.S., Lefebre, P.J.: Mechanisms Involved in the Exercise-induced Increase in Glucagon Secretion in Rats.
Diabetes 23: 81-93, '74

Mackintosh, T.F.: Propranolol and Hypoclycemia.
Lancet 14, 104, '67

Massara, F., Strumia, E., Camanni,F., Molinatti, G.M.: Depressed Responsein Subjects treated with Propranolol
Diabetologia 7, 287-289, '71

Midgley, A.R., Rebar, R.W., Niswender, G.P.: Radioimmunoassays employing double antibody techniques.
Acta Endocr. Supp. 142, 247-254, '69

Misbin, R.I., Edgar, P.J., Lockwood, P.H.: Influence of Adrenergic Receptor Stimulation on Glucose Metabolism During Starvation in Man: Effects on Circulating Levels of Insulin, Growth Hormone and FFA. Metabolism 20, 544-554, '71

McMurty, R.J.: Propranolol, Hypoglycemia and Hypertensive Crisis.
Ann.Intern. Med. 80/5, 669-670, '74

Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen.
Wissenschaftl. Verlagsgessch. Stuttg. 120, '70

Nash, C.B., Smith, R.D.: Blood Sugar response to epinephrine in the dog in the presence of dual Adrenergic Blockade.
Eur. J. Pharmacol. 17, 34-38, '72

Nedvikova, J., Felt, V.: Effect of trimepranol, a beta blocker, on plasma levels of growth hormone, insulin, glucose, and free fatty acids.
Clin. Pharmakol. Ther. 14, 881-885, '73

Newman, R.J.: Comparison of Propranolol, Metoprolol and Acebutolol on Insulin-Induced Hypoglycemia.
Br. Med. J., 2, 447-449, '76

Ortigosa, J.L., Mendoza, F., Argote, R.M., Garcia, G.; Cervantes, C., Parra, A.: Propranolol, Effect on Plasma Glucose, Free Fatty acid, Insulin and Growth Hormone in Graves disease.
Metabolism, 25, 1201-1207, '76

Pinter, C.J., Patee, C.J.: Effect of ß-adrenergic blockade on resting and stimulated fat mobilisation.
J. Clin. Endocr. 27, 1441, '66

Podolsky, S., Pattavina, C.G.: A possible Role of Propranolol in Recurrent Nonketotic Hyperosmolar Diabetic Coma.
Metabolism, Vol. 22, 5, '73

Porte, D.: Beta Adrenergic Stimulation of Insulin Release in Man.
Diabetes, 16: 150-155, '67

Prinderal, B.N.: Hypotensive action of proethalol.
Brit. med. journal I, 1227, '64

Raptis, S., Dollinger, H., Chrissiku, M., Rotenbuchner, G., Pfeiffer, E.F.: The effect of the ß-

Receptor Blockade (Propranolol) on the endocrine and exocrine Pancreatic function in man after the administration of intestinal Hormons (Secretin and Cholezystokinin-Pankreozymin)
Eur. J. Clin. invest. 3, 163-168, '73

Richterich, R.: Enzympathologie, Enzyme in Klinik und Forschung, 1-19, '58

Robertson, R.P., Porte, D.: Adrenergic Modulation of Basal Insulin Secretion in Man.
Diabetes, 22: 1-8, '73

Saameli, K.: Die pharmakologische Charakterisierung ß-sympathikolytischer Substanzen.
4. Rotenb. Gespräch, Schattauer Verl. 3-44, '71

Sauer, H.: Arzneimittel Wechselwirkungen bei Diabetes mellitus unter besonderer Berücksichtigung der Pharmakokinetik der Sulfonylharnstoffe.
Therapiewoche 25/7, 767-781, '75

Schöffling, K.: ß-Blocker schränkt Glucosetoleranz ein.
Medical Tribune 42, 5, '76

Scholhamer, C., Felig, P., Hendler, R.G.: Propranolol Hypoglycemia: Increased Peripheral effectiveness of insulin.
Clinical Research, 19, 736, '71

Shikama, H., Ki, M.: Adrenergic receptor and epinephrine-induced hyperglycemia and glucose tolerance.
Am. Journal of Physiology 4, 229, 962-966, '75

Sirek, O.V., Sirek, A., Polikova, Z.: Inhibition of Sulfonylurea-Stimulated Insulin Secretion by Beta Adrenergic Blockade.
Diabetologia 11, 1-4, '75

Sirek, A., Sirek, O.V., Policova, Z.: Failure of Ergotamine to act as an amplifier of Sulfonylurea-Stimulated Insulin Secretion.
Acta diabet. Lat. 12, 199, '75

Skinner, P.J., Packard, R.C., Wang, S.W.S.: Uses of Propranolol.
New. Engl. J. of Med. 293/33, 1205-1207, '75

Vaisrub, S.: Beta-Adrenoceptors and Glucose Receptors in Pancreatic Beta Cells.
J. Amer. Med. Ass. 232/8, 836-837, '75

Vedin, A., Wilhelmsson, C., Bjorntorp, P.: Induction of Diabetes and Oral Glucose Tolerance Tests during and after chronic ß-Blockade.
Acta med. scand. (Suppl) 37-40, '75

Walfish, P.G., Natale, R., Chang, C.: Beta Adrenergic Receptor Mechanisms in the Metabolic Effects of Diazoxide in fasted Rats.
Diabetes, Vol. 19/4, 228-233, '70

Walter, R.M., Dudl, R.J., Palmer, J.P., Ensdick, J.W.: The effect of adrenergic blockade on the glucagon response to starvation and hypoglycemia in man.
J. clin. invest. 54/5, 1214-1229, '74

Werbach, J.H., Gale, C.C., Goodner, C.J., Conway, M.J.: Effect of Autonomic Blocking agents on Growth Hormone, Insulin, Free Fatty Adcids and Glucose in Baboons.
Endocrinology, 86: 77, '70

Widstroem, A., Cerasi, E.: On the Action of Tolbutamide in normal man. I. Role of adrenergic Mechanisms in Tolbutamide-induced Release during normoglycemia and induced Hypoglycemia.
Acta endocrinol. (KBH) 506-518, '73

Herrn Priv. Doz. Dr. L. Hausmann danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.
Herrn Dipl. Math. P. Zöfel vom Rechenzentrum der Philipps-Universität Marburg danke ich für die Erstellung der Computerberechnungen, sowie Fräulein G. Schülle für die technische Assistenz und die sorgfältige Ausführung der Zeichnungen.

Lebenslauf

25.12.49	in Berlin geboren, als 1. Kind des Bauingenieurs Werner Kühn und seiner Frau Else Kühn, geb. Reuter
1956 - 1960	Besuch der Grundschule in Berlin-Zehlendorf
1960 - 1870	Besuch der Schadow-Schule, Berlin, eines humanistischen Gymnasiums
12.1.1970	Ablegen der Reifeprüfung
SS 1970 - WS 1974/75	Medizinstudium an der Freien Universität, Berlin
13.9.72	ärztliche Vorprüfung, Note "sehr gut"
21.2.73	Eheschließung mit Eberhard Motzkau
SS 1975 - SS 1976	Medizinstudium an der Philipps-Universität, Marburg
2.8.76	Staatsexamen, Note "gut"
ab 1.11.76	Medizinalassistentenzeit an der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik, Marburg, und der Medizinischen Poliklinik, Marburg und anschließend Dissertation unter der Anleitung von Priv. Doz. Dr. med. Hausmann über den "Einfluß eines "Betablockers" auf Glucosetoleranz, Insulinsekretion und Fettsäurenspiegel beim Menschen".

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Blenke, Buchholz, Daume, Eschenbach, Exner, Friedrichs, Hamelmann, Hort, Huch, Kaffarnik, Klaus, Knauff, Koransky, List, Martini, Petry, Riecken, Schmitz-Moormann, Siegert, Sodomann, Troidl